

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann)

und der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz)

**HISTAMIN UND ULKUSKRANKHEIT:
KLINISCHE UND KLINISCH-CHEMISCHE
UNTERSUCHUNGEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER ENDOSKOPIE
IN DER CHIRURGIE**

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

DR. MED. HENNING ROHDE

Marburg 1975

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann)

und der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz)

HISTAMIN UND ULKUSKRANKHEIT: KLINISCHE UND KLINISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ENDOSKOPIE IN DER CHIRURGIE

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

DR. MED. HENNING ROHDE

Marburg 1975



Druck: Mauersberger, Marburg/L.

1975

Meinem Chef und klinischen Lehrer Herrn Professor Dr. Horst Hamelmann, der mich bei der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit jederzeit förderte und meine chirurgische Ausbildung mit Beispiel, Rat und Erfahrung bereicherte, möchte ich an dieser Stelle ebenso wie meinem früheren Oberarzt Herrn Professor Dr. Wolfgang Seidel danken.

Herrn Professor Dr. Wilfried Lorenz danke ich für die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeiten seit 1970. Er hat durch zahllose intensive Gespräche und Diskussionen meinen wissenschaftlichen Werdegang entscheidend beeinflusst und mich immer stimulierend, geduldig, vielseitig und völlig uneigennützig gefördert.

Meinem Freund Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans Troidl danke ich für die Förderung auf klinischem und wissenschaftlichem Gebiet, für seine stete Bereitschaft zur Durchdringung klinischer und wissenschaftlicher Problemstellungen, sein Engagement für meine Fragen und seine Kooperation.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern unseres gastroenterologischen Teams, Herrn Dr. Manfred Fischer, Frau Acker, Frau Albrecht, Schwester Petra Fischer, Schwester Margit Ronzheimer, Herrn Häfner, Herrn Schmal, Herrn Sommer, Frau Maul, Herrn Brusius und Herrn Peil für ihre unermüdliche Arbeit in der Endoskopie, im Magensekretionslabor und im Tierstall.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Hypothesen über eine Bedeutung des Histamins bei verschiedenen Formen von Ulkuserkrankheit	1
1.2. Der Wert der Gastroduodenoskopie für chirurgische Diagnostik und Forschung bei verschiedenen Formen von Ulkuserkrankheit	21
1.3. Probleme der Probennahme mit Hilfe der Gastroduodenoskopie	23
1.4. Ziel der Untersuchung	25
2. Material und Methoden	26
2.1. Material	26
2.1.1. Aufbau der 1. prospektiven Studie	26
2.1.2. Aufbau der 2. prospektiven Studie	30
2.1.3. Kontrollpersonen und Patienten	32
2.1.4. Endoskopiewagen	35
2.1.5. Gewinnung der Biopsien	39
2.1.6. Gewinnung der Resektate	39
2.1.7. Pharmaka und Reagentien	39
2.2. Methoden	40
2.2.1. Fluorometrische Histaminbestimmung in normalen Gewebeproben und in Biopsiematerial	40
2.2.2. Histologische Beurteilung der Biopsieproben	41
2.2.3. Prüfung der Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut	42
2.2.3.1. Empfindlichkeit	42
2.2.3.2. Spezifität	42
2.2.3.3. Präzision innerhalb desselben Tages	43
2.2.3.4. Richtigkeit innerhalb desselben Tages	49
2.2.3.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag (Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte	50

	Seite
2.2.4.	Methode der selektiv-gastralen, bilateralen Vagotomie 53
2.2.5.	Sekretionsteste 53
2.2.6.	Statistische Verfahren 54
3.	Ergebnisse 54
3.1.	Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut 54
3.1.1.	Empfindlichkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut 54
3.1.2.	Spezifität der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut 57
3.1.3.	Präzision der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut am selben Tag 63
3.1.4.	Richtigkeit der Histaminbestimmung innerhalb des selben Tages 72
3.1.5.	Qualitätskontrolle der fluorometrischen Histaminbestimmung und Reproduzierbarkeit der Histamingehalte in Biopsieproben aus menschlicher Magenkorpuschleimhaut 72
3.2.	Histaminspiegel in der Magenschleimhaut bei Kontrollpersonen, Patienten mit Ulkus duodeni und Patienten mit verschiedenen anderen Abdominalerkrankungen 77
3.2.1.	Topographische Verteilung des Histamins in der menschlichen Magenschleimhaut 77
3.2.2.	Histamingehalt in der Korpusschleimhaut von Kontrollpersonen 80
3.2.3.	Histamingehalte in der Korpusschleimhaut bei Patienten mit chronischem Ulkus duodeni 80
3.2.4.	Histamingehalte der Korpusschleimhaut bei Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen 84

	Seite
3.2.5. Histamingehalte der Korpusschleimhaut von Ulkus - duodeni - Patienten vor und nach selektiv-gastraler Vagotomie	86
3.2.6. Beziehungen zwischen dem Histamingehalt der Magenschleimhaut und der maximalen Säure- sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin	87
4. Diskussion	91
4.1. Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung im Biopsiematerial	91
4.2. Histamingehalt der menschlichen Magenschleim- haut in Biopsieproben im Vergleich zu Werten in der Weltliteratur	96
4.3. Bedeutung der Befunde über Änderungen der Histaminkonzentration in menschlicher Korpus- schleimhaut bei chronischem Ulkus duodeni und nach selektiver, gastraler Vagotomie	99
5. Zusammenfassung	101
6. Literaturverzeichnis	103

1. Einleitung

1.1. Hypothesen über eine Bedeutung des Histamins bei verschiedenen Formen von Ulkuskrankheit

Eine Reihe von Befunden rechtfertigen die Hypothese, daß nervale und humorale Stimulatoren der Magensaftsekretion als Faktoren in der Pathogenese des chronischen Ulkus duodeni eine Rolle spielen (Tab. 1). Für die Wirkung des Vagus sprechen die Ergebnisse der Vagotomie seit Dragstedt und Owens (1943), für die Wirkung des Gastrins, daß bei Hypergastrinämie, z.B. beim Zollinger-Ellison Syndrom, in 93 % der Fälle Ulzera gefunden werden (Ellison und Wilson 1964). Bei Katzen konnten Ulzera duodeni durch Infusion von Pentagastrin ($8 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$) über 36 Stunden regelmäßig hervorgerufen werden (Konturek et al., 1973). Peptische Schleimhautveränderungen im Magen und Duodenum ließen sich auch durch Histamin erzeugen. Subkutan injizierte Mengen von 0,18 - 0,45 mg Histamin/100 g Tier während 2 - 189 Tagen genügten zur Bildung von peptischen Ulzera bei Meerschweinchen (Merkel, 1942). Bei Hunden und Katzen führte die i. m. -Injektion von feinpulverisiertem Histamin in einer Bienenwachssuspension zu gesteigerter Magensaftsekretion nach 10 - 15 Minuten. Bei täglicher Wiederholung dieser Injektionen entwickelten sich im Laufe von 4 Tagen bis 4 Wochen perforierende Ulzera im Magen und Duodenum (Code und Varco, 1940).

Wenn Histamin eine Rolle unter diesen ulkusfördernden Stimulantien zukommt, müßten folgende Voraussetzungen seiner pathophysiologischen Rolle bei der Ulkuskrankheit erfüllt sein (Tab. 2). Die erste Bedingung wurde bereits in

V a g u s	1. Kontinuierliche Magensäure-Hypersekretion führt bei Versuchstieren zu Ulzera 2. Kontinuierliche Magensäure-Hypersekretion wird bei Ulkus duodeni - Kranken beobachtet 3. die Vagotomie hebt die Nüchternsekretion auf und führt zur Ulkusheilung (Dragstedt u. Owens 1943)
G a s t r i n	1. Kontinuierliche Zufuhr führt bei Tieren zu Ulzera (Konturek et al. 1973) 2. die Hypergastrinämie beim Zollinger-Ellison Syndrom ist von Ulkuskrankheit begleitet (Zollinger u. Ellison 1955)
H i s t a m i n	1. Kontinuierliche Zufuhr führt bei Tieren zu Ulzera (Code u. Varco 1940, 1942, Merkel 1942) 2. H_2-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Nüchtern- und stimulierte Sekretion und führen zur Ulkusheilung (Thjodleifsson u. Wormsley 1975, Bonfils et al. 1975)

Tab. 1 : Nervale und humorale Faktoren, die in der Pathogenese des chronischen Ulkus duodeni eine pathophysiologische Rolle spielen könnten

1. Histamin sollte allein oder in Kombination mit anderen Stimulatoren experimentelle Ulzera erzeugen können.
2. In der Magenmukosa, um die Parietalzelle, sollte freies Histamin in unphysiologisch hohen Konzentrationen vorkommen, um eine erhöhte Nüchternsekretion zu stimulieren,
3. Im Duodenum sollte freies Histamin vorhanden sein, um die Freisetzung säureinhibitorischer Hormone und die Mikrozirkulation zu beeinflussen.

Tab. 2 : Voraussetzungen, die für eine pathophysiologische Rolle von Histamin bei der Ulkuskrankheit gegeben sein sollten

Tab. 1 beschrieben. Die zweite Bedingung ist notwendig, weil nur freies Histamin biologisch wirksam ist (Troidl et al. , 1973). Die dritte Bedingung schließt erstmals lokale Faktoren am Duodenum mit ein und bezieht sich auf Einflüsse von Histamin bei der Freisetzung gastrointestinaler Hormone. Beispiele für die Freisetzung derartiger Stoffe sind Gastrin (Fielding et al. , 1974), Insulin (Vance und Bragg, 1969) und Hypophysenhormone (Harris et al. , 1952). Dasselbe könnte auch für Sekretin gelten.

Der Einfluß von Histamin auf die Mikrozirkulation beruht vor allem auf der Vasodilatation in der Endstrombahn sowie einer gesteigerten Permeabilität im Kapillarbereich (Schayer, 1963, 1966). Die Annahme erscheint berechtigt, ähnlich wie beim Magenulkus auch beim Ulkus duodeni die Gefäßtheorie bei der Ulkuserkrankung nicht völlig außer Acht zu lassen (Virchow, 1853).

Für erhöhte Histaminspiegel in der unmittelbaren Umgebung der Parietalzellen können folgende Faktoren verantwortlich sein (Tab. 3) :

1. Erhöhte Plasmahistaminspiegel kommen bei Leberzirrhose, bei porto-cavalem Shunt, aber auch intra- und postoperativ vor (Lorenz et al., 1973; Lorenz et al., 1974).
2. Vermehrte Histaminfreisetzung aus Mastzellen des Magens konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Histaminfreisetzung aus Mastzellen ist aber ein generelles Phänomen, das auch durch Noxen und pathologische Prozesse ausgelöst werden kann (Paton 1956, Rothschild 1966, Mota 1966). Mastzelldegranulierung war bei der Ratte nach experimenteller Erzeugung von Stressulzera nachweisbar (Räsänen 1960, Lorenz und Feifel 1970). Beim chronischen Ulkus duodeni ist die Zahl der färbbaren Mastzellen vermindert (Räsänen 1958). Voraussetzungen der Färbbarkeit mit Toluidinblau ist dabei der Gehalt an Granula (Selye 1965).
3. Gesteigerte Histaminbildung konnte bisher nur bei der Ratte nachgewiesen werden und kommt beim Stressulkus vor (Levine und Senay, 1968; Telford und West, 1961; Schwartz et al., 1966).

1. Erhöhte Plasmahistaminkonzentrationen bei Leberzirrhose, porto-cavalem Shunt sowie intra- und postoperativ
2. Vermehrte Histaminfreisetzung aus Mastzellen des Magens
3. Gesteigerte Bildung von induziertem Histamin
4. Verminderte Inaktivierung von Histamin, z.B. durch Hemmung der Histamin-Methyltransferase oder Hemmung des "re-uptake"

Tab. 3 : Faktoren, die eine erhöhte Histaminkonzentration in der Umgebung der Parietalzellen verursachen können

Nr.	Funktion	Literatur
1	Finaler Chemostimulator der Magensäuresekretion	Code 1956, 1966 Lorenz und Pfleger, 1968
2	Regulator metabolischer Prozesse in der Mukosa	Johnson, 1971
3	Allgemeine Funktion bei polypeptidsezernierenden endokrinen Zellen	Håkanson, 1970
4	Kontrolle der Mikrozirkulation um die Parietalzelle	Watson, 1971
5	Mediator der gastrinstimulierten Säuresekretion	Black et al., 1973
6	Potenzierung der gastrinstimulierten Säuresekretion	Troidl et al., 1973
7	Mediatorsubstanz am Gastrin- und Acetylcholin-Rezeptor über die Stimulierung der H_2 -Rezeptoren	Grossman und Konturek, 1973
8	Mediator und / oder Potentiator der Gastrinfreisetzung im Antrum	Lorenz et al., 1970, Fielding et al., 1974

Tab. 4 : Hypothesen über eine physiologische Funktion von
Histamin in der Magenmukosa

4. Verminderte Inaktivierung von Histamin z.B. durch Hemmung der Histamin-Methyltransferase oder vermehrten "re-uptake" ist im Augenblick noch eine Hypothese, doch weisen Befunde von Barth und Troidl (1975) auf eine verringerte Aktivität der Histamin-Methyltransferase beim chronischen Ulkus duodeni hin.

Obwohl dem Histamin damit eine entscheidende Rolle bei der Ulkusgenese zukommen könnte, geriet es vorübergehend in Vergessenheit und wurde erst durch die Entdeckung der H_2 -Rezeptor-Antagonisten reaktualisiert (Black et al. , 1972).

Seit Popielski (1921) entdeckt hatte, daß Histamin ein mächtiger Erreger der Magensäuresekretion ist, wurde ihm eine physiologische Funktion im Magen zugeschrieben (Tab. 4). Code (1956, 1966) und Lorenz und Pflieger (1968) nahmen an, es könne als finaler Chemostimulator der Magensäuresekretion wirken. Andere Forscher sprachen Histamin eine Funktion bei metabolischen Prozessen in der Magenschleimhaut, in den APUD-Zellen und bei der Kontrolle der Mikrozirkulation um die Parietalzelle zu (Tab. 2, 4).

Gelegentlich konnte überhaupt keine Funktion für Histamin in der Physiologie des Magens gefunden werden (Johnson, 1971).

Angeregt durch die Entdeckung der H_2 -Rezeptor-Antagonisten wie Burimamid und Metiamid (Abb. 1) (Black et al., 1972; 1973) und durch die Erforschung vieler synergistischer Wirkungen gastrointestinaler Hormone (Troidl et al., 1973), wurden einige neue Ideen über die physiologische und pathophysiologische Rolle von Histamin im Magen entwickelt (Tab. 4). Eine der möglichen Wirkungen von Histamin in der Säugermukosa zeigt die Abb. 2 : Der Vagus und die autonomen Plexus setzen Azetylcholin frei, welches seinerseits die Parietalzelle am Azetylcholin-Rezeptor stimuliert. Der sekundäre Überträger ist Kalzium (Nakajima et al., 1971). Gastrin könnte Histamin aus den Mastzellen freisetzen, denn die Mastzellen sind die Haupt-Histamin-Speicher in der Magenschleimhaut bei den meisten Säugetieren und beim Menschen (Håkanson et al., 1970). Dagegen stimuliert Histamin die Parietalzelle am H_2 -Rezeptor (Black et al., 1973) und zyklisches AMP stellt den sekundären Überträgerstoff dar (Dousa und Code, 1973). Darüberhinaus gibt es weitere Hypothesen, die für eine Mittlerfunktion von Histamin bei der Säuresekretion sprechen (vgl. Tab. 4).

Auch durch die Wirkung der H_2 -Rezeptor-Antagonisten beim chronischen Ulkus duodeni (Multicentre Trial, 1975) sowie beim Zollinger-Ellison Syndrom (Bonfils et al., 1975) wurde die Histamin-Problematik reaktualisiert. Darüberhinaus war es möglich mit Hilfe der Plasma-Histaminmethode (Lorenz et al., 1972) erhöhte Spiegel von Histamin mit der Entstehung von Stressulzera beim Menschen in Verbindung zu bringen (Lorenz und Feifel 1970, Seidel et al., 1973).

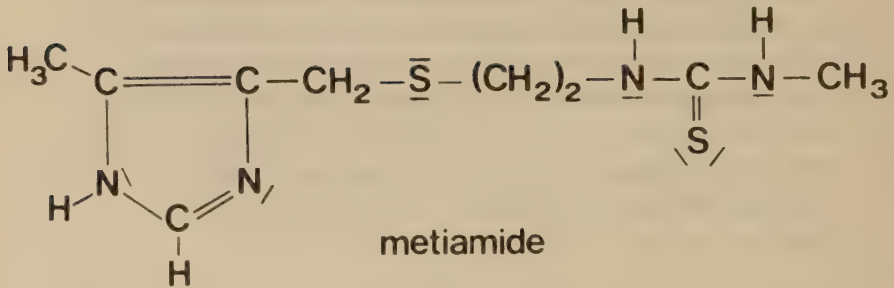
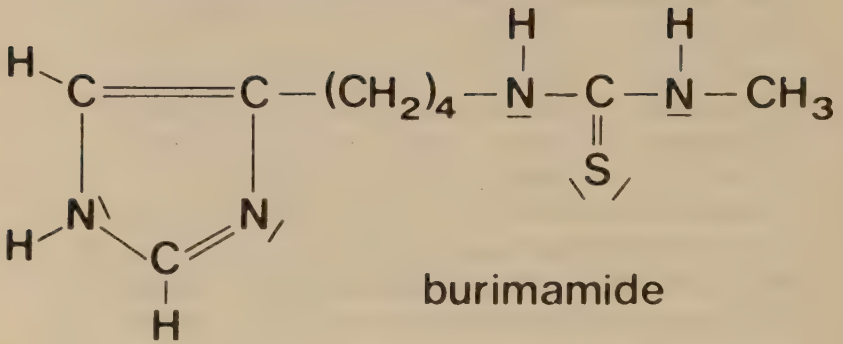


Abb. 1 : Strukturformel der H_2 -Rezeptor-Antagonisten
Burimamid und Metiamid

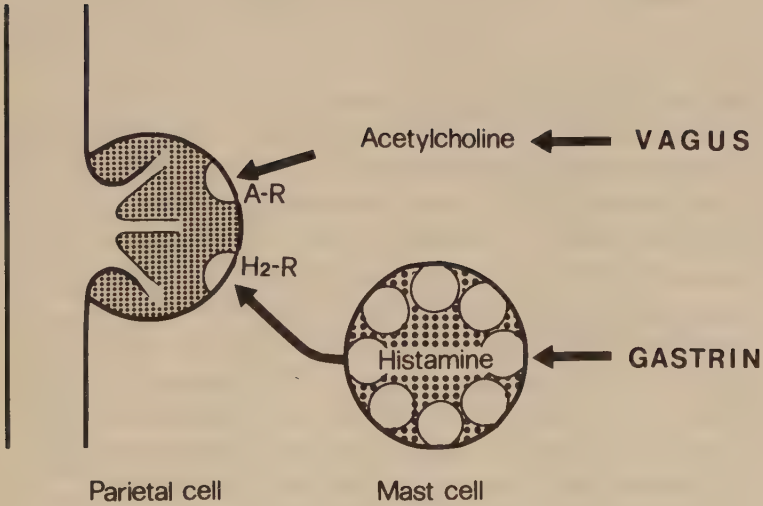


Abb. 2 : Hypothesen zur Stimulation der Magensäuresekretion durch Histamin in der Säugermukosa

A-R = Acetylcholin-Rezeptor, H₂-R = Histamin H₂-Rezeptor
aus : Lorenz et al. (1974)

Histamin könnte neben dem chronischen Ulkus duodeni bei folgenden Gruppen von Magen- und Duodenalulzera eine pathophysiologische Rolle einnehmen:

(1) Stressulkus, (2) hepatogenes Ulkus, (3) Arzneimittel-ulkus.

1. Akutes Ulkus oder "Stressulkus"

Das Stressulkus spielt in der Chirurgie aus drei Gründen eine beträchtliche Rolle : Es kommt häufig vor, es kommt in Begleitung schwerer Erkrankung vor ("Stress") und seine Letalität liegt sehr hoch. Die Häufigkeit des Vorkommens akuter Ulzera ergibt sich aus Tab. 5. Sie liegt durchschnittlich bei 10 % aller gastrointestinalen Blutungen. Situationen in denen hämorrhagische Erosionen häufig beobachtet werden, sind in Tab. 6 zusammengefaßt. Dazu gehören alle schweren Belastungen des Organismus, bei denen eine verminderte Widerstands- bzw. Anpassungskraft eine Rolle spielt. Die Letalitätsrate dieser Ulkuserkrankung ist dermaßen hoch (Tab. 7), daß eine geeignete, kausale Therapie dringend gesucht wird. Eine der aktuellen therapeutischen Möglichkeiten ist in der Anwendung der H_2 -Rezeptor-Antagonisten zu sehen.

Folgende Gründe sprechen dafür, daß Histaminfreisetzung beim Menschen eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Stress-ulzera spielt:

- (1) Exogen zugeführtes Histamin führt beim Menschen bereits in niedrigen, nicht pathologisch wirksamen Dosen zur dosisabhängigen Erhöhung des Plasma-Histaminspiegels und damit korreliert zur Steigerung der Magensaftsekretion (Lorenz et al. , 1972 a).
- (2) Exogen zugeführtes Histamin, z. B. bei Magensekretionstesten, verursacht beim Menschen häufig Magenschleimhautschäden (hämorrhagische Erosionen) (Katz und Siegel, 1968).

Anzahl der Patienten		Inzidenz	Literatur
mit Blutung I	mit akuten Läsionen II	% I / II	
183	3	1,6	Kawai et al., 1972
2346	61	2,5	Grosz u. Wu., 1967
102	6	4,9	Hoon, 1972
137	8	5,8	<u>Rohde et al., 1975</u>
210	15	7,1	Kapp et al., 1974
3938	331	8,4	Desmond et al., 1972
208	18	8,6	Cotton et al., 1973
250	28	11,2	Paleckova et al., 1972
106	12	11,3	Forrest et al., 1974
1400	168	12,0	Palmer, 1969
200	33	16,5	Hegarty et al., 1973
74	14	18,9	Stadelmann et al., 1972
500	101	20,2	Bigard, 1972
208	18	8,6	Median
106 - 1400	8 - 101	4,9 - 16,5	(1. - 3. Quartil)

Tab. 5 : Inzidenz akuter, gastroduodenaler Läsionen bei
oberer gastrointestinaler Blutung
(nach Reimann und Fischer, 1975)

- Verbrennungen (Curlingulkus)
- Schädelverletzungen und Operationen am ZNS (Cushingulkus)
- respiratorische und kardiale Insuffizienz
- Infektionen (Sepsis, Peritonitis, Tetanus)
- große chirurgische Eingriffe
- Transplantationen
- Arzneimittel (Aspirin, Indomethazin, Glukocorticoide, Alkohol)

Tab. 6 : Schwere Erkrankungen, Stresssituationen und
Arzneimittel, die häufig hämorrhagische
Erosionen im Magen auslösen

Anzahl der Patienten		Inzidenz	Literatur
mit akuten Läsionen	Verstorbene	%	
I	II	I / II	
83	7	8,4	Desmond et al. , 1972
168	15	8,9	Palmer 1969
88	18	20,5	Himal et al. , 1975
19	7	36,8	Müller et al. , 1967
43	30	69,2	Crawford et al. , 1971
24	17	71,0	Goodmann und Frey, 1968
22	16	72,7	Jenny et al. , 1968
323	284	77,0	Pruitt et al. , 1970
61	48	84,2	Grosz u. Wu. 1967
61	17	69,2	Median
(22 - 168)	(7 - 48)	(8,9 - 77,0)	(1. - 3. Quartil)

Tab. 7 : Letalität akuter, gastroduodenaler Läsionen
("Stressulzera")

- (3) Endogene Steigerungen des Plasma-Histaminspiegels gleicher Höhe wie bei exogener Histamingabe sind beim Menschen nach Applikation von Narkotika und Plasmasubstituten und teilweise auch nach Operationsbelastung nachzuweisen (Lorenz et al. , 1974).

2. Hepatogenes Ulkus

Wenn Histamin bei der Pathogenese des hepatogenen Ulkus eine pathophysiologische Rolle spielt, dann kommt es hierbei wie beim Stressulkus möglicherweise nicht so sehr auf das Histamin in der Magenschleimhaut, sondern mehr auf das kreislaufwirksame Histamin an. Unter Normalbedingungen ist der Plasma-Histaminspiegel außerordentlich niedrig mit 0 - 1 ng/ml (Lorenz et al. , 1972).

Das aus der Nahrung in gewissem Umfang resorbierte Histamin wird in der Leber eliminiert, wie Lorenz et al. (1974 a) am Hund und Stopik et al. (1974) am Menschen zeigten. Beim Menschen wurde von Stopik und Mitarbeitern postoperativ bei abdominalen Eingriffen ein Gradient zwischen dem Histaminspiegel in der Pfortader und dem der Lebervene nachgewiesen. Für erhöhte Histaminspiegel im Plasma bei Leberzirrhose oder nach Shuntoperationen fehlt aber bisher beim Menschen jede Untersuchung. Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung von Ulzera ist die Histaminfreisetzung aus einer geschädigten Leber, z. B. durch Alkohol oder bei Leberzerfall mit Freisetzung lysosomaler Enzyme, die aus den bei Leberzirrhose vermehrten Mastzellen der Leber Histamin liberieren. Hierfür könnte das häufig auftretende Magenulkus des Schweines nach Lebertransplantation, das auch ohne Immunsuppression beobachtet wurde, ein Beispiel sein (Lorenz und Messmer, 1971). Während und nach Lebertransplantationen wird Histamin in riesigen Mengen freigesetzt, die beträchtliche Kreislaufwirkungen haben (Abb. 3). In der

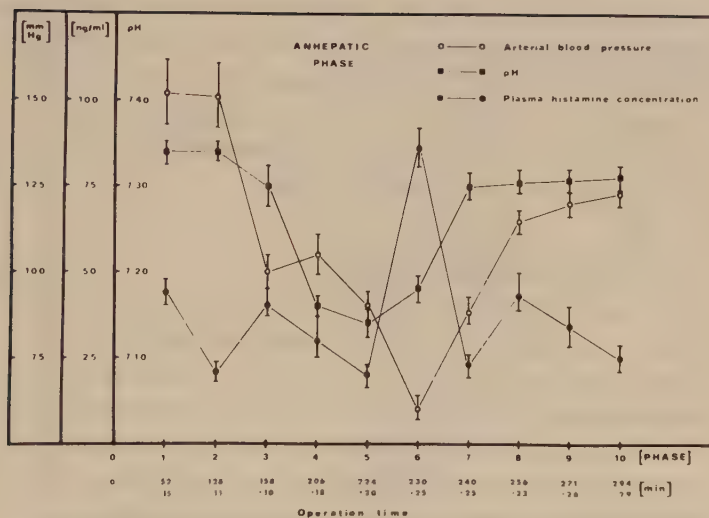


Abb. 3 : Darstellung des Plasma-Histaminspiegels,
 des peripheren arteriellen Blutdrucks und des
 pH-Wertes des Blutes vom Empfänger während
 der Lebertransplantation beim Schwein
 (aus: Lorenz et al. , 1973)

Abb. 3 ist der Plasma-Histaminspiegel, der Blutdruck und der Blut-pH-Wert bei Lebertransplantationen am Schwein dargestellt. Nach der Revaskularisierung der ischämischen Leber werden hohe Mengen von Histaminkonzentrationen gemessen. Der Blutdruckabfall bei der Revaskularisation ließ sich durch Gabe eines Antihistaminikums vom H_1 -Typ (Synpen^R) verhindern (Abb. 4). Eine Beteiligung von Histamin an der Pathogenese eines hepatogenen Ulkus im weiteren Sinne ist deshalb nicht auszuschliessen.

3. Arzneimittelbedingtes Ulkus

Von den arzneimittelbedingten akuten Gastroduodenalulzera bzw. Erosionen der Magenschleimhaut sind die nach Corticosteroiden und nach Indomethazin zu erwähnen. Hier muß Histamin als verursachender Faktor mitdiskutiert werden, weil beide Stoffgruppen den Histaminstoffwechsel der Magenschleimhaut in typischer Weise beeinflussen (Lorenz und Pflieger 1968, Lorenz und Feifel 1970). Histamin entsteht aus der Aminosäure L-Histidin durch Katalyse des Enzyms Histidindecaboxylase.

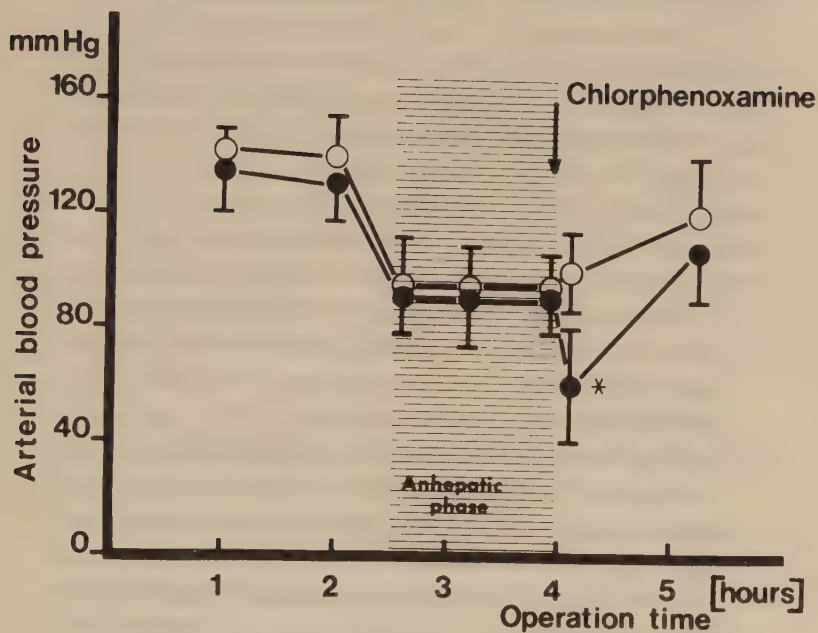


Abb. 4 : Wirkung von Chlorphenoxamin auf den arteriellen Blutdruck des Empfänger-Schweins während der Lebertransplantation, ^x $p < 0,05$
(aus Lorenz et al., 1973 a)

Die Aktivität dieses Enzyms wird durch Cortison und andere entzündungshemmende Corticosteroide, nicht aber durch Aldosteron, sowie durch Indomethazin um das 6 - 12-fache gesteigert, so daß vermehrt Histamin in der Magenschleimhaut gebildet wird. Dieser biochemische Effekt der genannten Antiphlogistika ist noch wenig bekannt. Im einzelnen weisen folgende experimentelle und klinisch-chemische Befunde auf die Rolle des Histamin-Histidin-decarboxylase-Systems bei der Genese des Steroid- und Stressulkus bei Versuchstieren und beim Menschen hin:

- (1) Bei der Ratte wird die Aktivität der Histidindecaboxylase des Magens durch Glucocorticoide auf das 3 - 6-fache gesteigert (Schayer 1956, 1969; Telford und West, 1961). Dies geschieht wahrscheinlich durch eine vermehrte Apoenzymsynthese (Induktion).
- (2) Die Ausscheidung von Histamin im Urin nach Verabreichung von Glucocorticoiden nimmt bei Ratte, Maus (Schayer 1953) und auch beim Menschen (Mitchell und Code 1959) zu, was für eine gesteigerte Histaminbildung *in vivo* spricht.
- (3) ACTH und Glucocorticoide (Räsänen 1960, 1961, 1962, 1963) führen zu einer Degranulierung der Mastzellen in den oberflächlichen Schleimhautschichten.
- (4) Nach Glucocorticoidgabe wird Histamin im Urin vermehrt ausgeschieden (Mitchell und Code 1959).

Da sehr viele verschiedene Ulkuskrankheiten pathogenetisch mit Histamin in Verbindung gebracht werden, worunter das Ulkus duodeni die häufigste ist, haben wir uns in dieser Studie zunächst der Untersuchung des Histamins in der Magenschleimhaut von Ulkus-duodeni-Kranken zugewandt.

1.2. Der Wert der Gastroduodenoskopie für chirurgische Diagnostik und Forschung bei verschiedenen Formen von Ulkuskrankheit

Die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts ist kein neues diagnostisches Konzept. Der Versuch, sich einen Einblick in das Innere des Magendarmtrakts zu verschaffen ist alt. 1868 endoskopierte der Chirurg Kussmaul als erster einen Schwertschlucker unter Verwendung eines Désormeaux-Zystoskops. Schindler konstruierte 1932 das erste semi-flexible Instrument mit Gelenken und Linsen bzw. Spiegeln (Höllerl und Drexl 1975). Erst nach Einführung der voll-flexiblen Glasfaserendoskope durch Hopkins (1954) und Hirschowitz (1958) konnte der diagnostische Wert der Endoskopie bei Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts erheblich gesteigert werden. Die Endoskopie wird heute sogar als die präziseste Methode für die Dokumentation jeder oberen gastrointestinalen Erkrankung angesehen (Knutson 1975), da sie dem Erfahrenen in über 90 % der Untersuchungen eine definitive Diagnose ermöglicht und darüberhinaus ohne erheblichen apparativen oder räumlichen Aufwand bei einem Minimum an Nebenwirkungen durchgeführt werden kann.

Schleimhautläsionen mit Blutungen, z.B. hämorrhagisch-erosive Gastritiden, Mallory-Weiß-Syndrom und das akute Ulkus sind nur endoskopisch verifizierbar. Ihre diagnostische Überlegenheit gegenüber allen röntgenologischen Methoden erweist die Endoskopie besonders bei unklarer, oberer gastrointestinaler Blutung, wenn mehrere Läsionen vorhanden sind. Hier gelingt es nur endoskopisch die blutende von der nicht blutenden Läsion zu unterscheiden und damit dem behandelnden Arzt entscheidende Hinweise für die Therapie zu geben (Paul et al., 1971; Cotton et al., 1973; Forrest et al., 1974; Rohde et al., 1975).

Zur Operationsplanung beim Magenkarzinom ist die Gastroskopie empfehlenswert, um präoperativ die Operationstaktik abzusichern. Beim Kardiakarzinom läßt sich das Ausmaß der Tumordinfiltration durch Inspektion und Etagenbiopsie häufig abklären.

Nach Operationen am Magen, bei Zustand nach Pyloroplastik und damit röntgenologisch schwer deutbaren Bulbusbefunden, ist die Endoskopie zum Ausschluß eines Rezidivulkus unentbehrlich.

Der chirurgischen Forschung bei verschiedenen Formen von Ulkuskrankheit bietet sie ideale Möglichkeiten soweit es um Fragen des Metabolismus intestinaler Hormone und Enzyme in der Mukosa sowie um Fragen der Mukosamorphologie geht. Frischgewebe kann ohne den Untersuchten zu gefährden aus den verschiedensten Regionen des Gastrointestinaltrakts unter Sicht entnommen und sofort verarbeitet werden. Durch die Endoskopie und Notfallgastroskopie der Akuterkrankungen (hämorrhagisch-erosive-Gastritis, Stressulkus) ist damit erstmals die Möglichkeit gegeben, auf dem Höhepunkt der Erkrankung nicht nur diagnostisch tätig zu werden, sondern auch die Fragen zur Pathogenese akuter Ulzera durch Studium des Histamingehaltes in der Magenmukosa einer Klärung näherzubringen. Im einzelnen besitzt die endoskopische Probenahme folgende Vorteile (Rohde et al., 1976) :

- (1) Sie kann ohne besonderen Aufwand während des endoskopischen Routineprogramms (prä- und postoperative Differentialdiagnose von Oberbaucherkrankungen) durchgeführt werden.
- (2) Die Probenahme ist für die Untersuchten gefahrlos und kann jederzeit wiederholt werden.

- (3) Frische Mukosa wird gewonnen, die noch im Endoskopieraum aufgearbeitet werden kann.
- (4) Mukosaproben können unter Sicht aus lokalisierbaren Anteilen des Gastrointestinaltrakts entnommen werden.
- (5) Ohne Schwierigkeiten können große Kollektive untersucht werden.
- (6) Die Gastroduodenoskopie ist bei allen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts durchführbar, womit ein breites Spektrum im Untersuchungsmaterial ermöglicht wird.
- (7) Eine Korrelation mit Sekretions- oder anderen funktionellen Testen ist jederzeit möglich.

1.3. Probleme der Probennahme mit Hilfe der Gastroduodenoskopie

Gewebsproben von Leichen oder Resektate sind bezüglich des Histamingehalts von fraglicher Richtigkeit. Aber auch die durch Probiopsie aus der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts gewonnene Einzelprobe ist hinsichtlich der Zuverlässigkeit des Histamingehalts problematisch (Rohde et al., 1976). Die Schleimhauttiefe der biotisch entnommenen Mukosaprobe variiert und damit ihr Histamingehalt. Fleckförmige Entzündungen in der Schleimhaut können den Histamingehalt der Magenschleimhaut ebenso beeinflussen wie Quetschungen der Mukosaprobe an ihrer Randzone durch die Probiopsiezange. Darüberhinaus ist die Zuverlässigkeit der histologischen Diagnose fraglich (Johansen und Sikjaer, 1975). Ähnliche Probleme finden sich bei der Histaminbestimmung in sehr kleinen Proben aufgrund der Variation des Histamingehaltes bei ungleicher Histaminverteilung in

der Mukosaprobe oder im Magen.

Da Verlaufsbeobachtungen des Histamingehaltes der Magenmukosa über längere Zeiträume von besonderem Interesse sind, ist die Einführung der qualitätskontrollierten Histaminbestimmung notwendig. Die Indikation zur Einführung der Qualitätskontrolle hat zwei Hauptaspekte:

- (1) Die Qualitätskontrolle ist notwendig, um die Zuverlässigkeit jeder klinisch-chemischen Bestimmung über längere Untersuchungszeiträume zu garantieren.
- (2) Nur unter diesen Bedingungen ist der Vergleich von Daten möglich, die vor und nach operativen Eingriffen gewonnen wurden.

Nachdem es z. B. für Gastrinbestimmungen bisher keine Qualitätskontrolle gibt und in Radio-immuno-assays Schwankungen von über 100 % von Tag zu Tag auftreten, sind alle Gastrinwerte vor und nach Ulkusoperationen als von zweifelhaftem Wert anzusehen (Troidl und Rohde, 1975).

1.4. Ziel der Untersuchung

Um eine pathophysiologische und klinische Rolle von Histamin bei der Ulkuserkrankung und der chirurgischen Therapie der Ulkuserkrankung herauszufinden, wurden folgende Ziele verfolgt:

- (1) Entwicklung einer zuverlässigen Methode zur Bestimmung von Histamin in Biopsiematerial aus menschlicher Magenschleimhaut.
- (2) Entwicklung eines Endoskopiewagens für diagnostische und therapeutische Zwecke in der Chirurgie, der auch für die Gewinnung von Biopsieproben zur Histaminbestimmung geeignet war.
- (3) Definition von Kriterien für die Zuverlässigkeit der Diagnostik und für die Zuordnung von Patienten zu bestimmten Krankheitsgruppen.
- (4) Ermittlung von Normalwerten für Histamingehalte in Biopsieproben menschlicher Korpusmukosa und von Histaminwerten bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, z. B. beim Ulcus duodeni.
- (5) Untersuchung der Veränderungen des Histamingehaltes in menschlicher Korpusmukosa von Ulcus duodeni - Kranken nach selektiv-gastraler Vagotomie und Drainage-Operation.
- (6) Prüfung der Frage einer Beziehung zwischen der Konzentration von Histamin in der Korpus Schleimhaut des Magens und der maximalen Säuresekretion derselben Person.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Aufbau der ersten prospektiven Studie

In einer prospektiven Studie wurden vom 30.4.1973 - 28.9.1973 endoskopisch bei 78 Patienten (siehe Tab. 8) aus Marburg und Umgebung (Raum Nordhessen) Biopsieproben aus Korpusmukosa des Magens zur Histaminbestimmung gewonnen. Damit sollte das unter 1.4.4. beschriebene Problem der Arbeit gelöst werden. Die Studie lief innerhalb der Magensprechstunde und "follow-up-clinic" in unserer gastroenterologischen Einheit ab. Zu ihrer Durchführung im oben genannten Zeitraum wurden zwei klinische Chirurgen, ein theoretischer Chirurg, drei medizinisch-technische Assistentinnen und ein Doktorand benötigt.

Alle Patienten, die aus Gründen der Diagnosesicherung, nicht denen der Notfallendoskopie von den beiden klinischen Chirurgen am Montag und Mittwoch jeder Woche vormittags gastroskopierte wurden, wurden für die Histaminbestimmung in der Magenkorpusmukosa herangezogen. Eine Selektion fand nicht statt. Mit voller Absicht wurden auch Patienten mit geringfügigen unklaren Abdominalbeschwerden in die Studie einbezogen, um hieraus Kontrollpersonen für die Studie zu gewinnen.

Auch eine zeitliche Selektion erfolgte nicht. So wurden nicht montags nur Kranke mit Verdacht auf Ulkus duodeni und mittwochs nur magenoperierte Patienten endoskopiert. Dieses Vorgehen erbrachte für alle untersuchten Personen eine ausgezeichnete Chancengleichheit in die verschiedenen Patientengruppen zu gelangen. Eine beabsichtigte, aber nicht konstruierte Randomisierung sollte auf diese Weise erreicht werden, wobei die im gleichen Zeitraum endoskopierte Kontrollpersonen das Vergleichskollektiv für die verschiedenen Krankheitsgruppen, vor allem aber für die Ulkus duodeni - Gruppe darstellen sollte.

D i a g n o s e n	Zahl der Unter- suchten	Geschlecht		Alter (Bereich) Jahre	Gewicht (Bereich) kg
		männl.	weibl.		
Kontrollpersonen	31	21	10	17 - 81	69 - 110
Ulkus duodeni	18	17	1	19 - 74	47 - 96
Ulkus ventrikuli	10	9	1	39 - 87	47 - 61
Hiatushernie	6	2	4	53 - 84	57 - 93
Cholecystitis	4	0	4	35 - 60	65 - 80
Magenerosion	3	2	1	25 - 66	52 - 84
Zollinger-Ellison Syndrom	1	1	0	36	50
atrophische Gastritis	1	0	1	72	52
Pankreatitis	1	1	0	17	95
Oesophagusvarizen bei Pfortaderkavernom	1	1	0	27	65
Krankhafte alimentäre Fettsucht	2	2	0	24, 32	144, 155
Zusammen	78	56	22	17 - 87	47 - 155

Tab. 8 : Merkmale der untersuchten Kontrollpersonen und Patienten, die an gastrointestinalen Erkrankungen litten. Das Alter der weiblichen Kontrollpersonen betrug 24 - 76 Jahre. Bei 5 Patienten konnte die Einordnung wegen verschiedener Oberbaucherkrankungen nicht eindeutig vorgenommen werden (s. Tab. 10), sie wurden deshalb in die Studie nicht aufgenommen.

1. Erhebung von Befunden

Krankengeschichte

Klinischer Befundbogen mit 60 Fragen

Oesophago-Gastro-Bulbuskopie

Histologie von Oesophagus-Magen bzw. Duodenalschleimhaut

Röntgenuntersuchung von Magen, Darm und extrahepatischen
Gallenwegen

Magensaftanalyse

Operationsbericht, falls der Patient operiert wurde

2. Schlußfolgerung aus den Befunden (Diagnose)

Diagnostische Vorentscheidung erfolgte unabhängig durch

2 klinische Chirurgen und 1 theoretischen Chirurgen

Endgültige Entscheidung erfolgte gemeinsam durch eine

Panel-Diskussion der drei Untersucher

3. Eingruppierung der Patienten in Kontrollpersonen und Patienten

mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen

Gegenwärtige Diagnose

Begleiterkrankung

Vorausgegangene Erkrankungen

Tab. 9 : Verfahren der Zuordnung von Personen in der ersten
prospektiven Studie zu verschiedenen Patientengruppen.

Zur Ermittlung des repräsentativen Merkmals, der Selektionsmerkmale und einer möglichst zuverlässigen Diagnosefindung wurden für jeden Patienten der Studie eine Serie von Protokollen erstellt (Tab. 9). Dazu gehörte die gesamte Krankengeschichte (Fotokopie aus Gründen der Vollständigkeit im Kliniksbetrieb), ein Befundbogen für die klinische Befragung (insgesamt 60 Fragen), Protokolle der endoskopischen, röntgenologischen, histologischen Untersuchung und der Magensekretionsanalyse sowie ein Operationsbericht, falls der Patient operiert wurde.

Da die Heilungstendenz von Ulzera duodeni mit anderen Magen-erkrankungen bei der Diagnosefindung mitberücksichtigt werden mußte, haben wir im Falle einer vorherigen Behandlung des Patienten in einer anderen Klinik uns dessen Krankengeschichte aus dieser Behandlungseinheit beschafft und zu den bei uns gesammelten Unterlagen hinzugefügt. Letzteres Verfahren führte uns in 3 Fällen erst zur richtigen Diagnose.

Die Festlegung der Diagnosen erfolgte nach dem in Tabelle 9 dargestellten Verfahren. Zunächst wurde die Krankengeschichte und die übrigen oben genannten Protokolle von jedem der drei Untersucher getrennt beurteilt und die Diagnose der gegenwärtigen Krankheit vorläufig festgelegt. Die endgültige Diagnose wurde für jede untersuchte Person bei einer Panel-Diskussion der drei Untersucher festgelegt. Dann erfolgte die Zuweisung zu den verschiedenen Patientengruppen (z. B. "Ulkus-duodeni-Kranke", "Kontrollpersonen") auf Grund der gegenwärtigen Diagnose, den aus den Unterlagen ersichtlichen Begleiterkrankungen und den aus der Krankengeschichte ermittelten früheren Leiden (Tab. 9). Erst nach der Festlegung der Diagnose wurde der für die einzelnen Personen gemessene Histamingehalt der Magenschleimhaut in die Urliste eingetragen.

Die Krankenvorgeschichte einer Person konnte erhebliche Probleme aufwerfen, wenn es darum ging einen Patienten als "Normalperson" oder als "Ulkus duodeni-Kranken" einzustufen. Es war schwierig, zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Krankengeschichte eines Patienten mit Sicherheit festzulegen, ob die biochemischen und morphologischen Veränderungen in der Magenmukosa einer solchen Person für die Erkrankung in einem früheren Lebensabschnitt verantwortlich wäre oder ob sie als Folge einer früher durchgemachten Erkrankung unerkannt und symptomlos über Jahre fortbestand. Aus diesen Gründen haben wir insgesamt 5 Personen von der Studie ausgeschlossen (Tab. 10). Alle fielen unter die Fluchtklausel weil,

- (1) eine exakte Zuordnung zu einer bestimmten Krankheitsgruppe nach dem in Tab. 9 angegebenen Vorgehen trotz aller Bemühungen nicht möglich war.
- (2) mehrere Erkrankungen gleichzeitig bestanden, sodaß nicht entschieden werden konnte was als gegenwärtige Haupterkrankung und was als Begleiterkrankung aufzufassen sei.
- (3) trotz der sehr gründlichen Bemühungen um eine zuverlässige Diagnose die vorhandenen Krankenunterlagen für eine Eingruppierung des Patienten nicht ausreichten oder im Falle eines Gastarbeiters wegen Verständigungsschwierigkeiten unvollständig waren.

2.1.2. Aufbau der zweiten prospektiven Studie

Alle sieben Patienten mit chronischem Ulkus duodeni aus der ersten Studie, die mit einer selektiv-gastralen bilateralen Vagotomie mit Pyloroplastik (Heinecke-Miculicz, modifiziert nach Weinberg) behandelt wurden, wurden 1 Jahr nach der Operation nochmal endoskopiert und der Histamingehalt der Korpusmukosa bestimmt. Die Nachuntersuchung erfolgte nach dem vollständigen Programm der "follow-up-clinic", bestehend aus dem Programm der Operationsvoruntersuchung (s. Tab. 10) und zwei Insulintesten

Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	D i a g n o s e n		Frühere Erkrankung	Histamin- gehalt (μ g/g)
B. F.	männl.	39	65	Bulbusnarbe	unbekannt (Gastarbeiter)	unbekannt	30, 4
B. P.	männl.	43	72	"Leberschaden" (Kriegsleiden)	atrophische Umbau- gastritis	-	14, 4
Sch. W.	männl.	43	68	Ulzeröse Oesophagitis	Pankreatitis	-	28, 7
Sch. H.	männl.	36	91	blutendes intrapylorisches Ulkus	-	Cholecystitis Cholelithiasis	78, 7
W. H.	männl.	17	95	Ulkus duodeni	Pankreatitis	-	40, 3

Tab. 10 : Histamingehalte in der Korpussschleimhaut und Merkmale von Patienten, die bei der prospektiven Studie durch die Fluchtklausel ausgeschlossen wurden. Ausschluß nach intensiver Befragung des Patienten.

zur Prüfung der Komplettheit der Vagotomie. Biopsiegewebe wurde wie unter 2. 1. 5. beschrieben entnommen und der Histamingehalt in den Mukosaproben bestimmt, zusammen mit 2 Kontrollproben aus der Qualitätskontrolle (s. unten). Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, daß die Histaminbestimmungen ein Jahr nach der Operation mit derselben Zuverlässigkeit erfolgte wie vor der Operation.

Außerhalb der ersten und zweiten Studie wurden noch 26 weitere Personen auf den Histamingehalt ihrer Magenschleimhaut in Biopsieproben untersucht. Davon entfielen 5 auf die Fluchtklausel (s. oben), 15 waren bereits am Magen operierte Patienten, 4 hatten Magencarcinome und 2 wurden außerhalb der Studie erst 1974 untersucht.

2. 1. 3. Kontrollpersonen und Patienten

Nachdem alle im oben genannten Untersuchungszeitraum endoskopierten Personen dem in Tab. 9 dargestellten Verfahren der Diagnosefindung unterzogen worden waren, ergaben sich Gruppen von 31 Kontrollpersonen, 18 Ulkus duodeni-Kranken und 10 Ulkus ventrikuli-Kranken (s. Tab. 8).

Im einzelnen wurden die Personengruppen wie folgt definiert: Kontrollpersonen (Kranke mit "gesundem" oberem Gastrointestinaltrakt) :

- (1) Sie waren zur differentialdiagnostischen Abklärung unklarer Abdominalbeschwerden zur endoskopischen Untersuchung gekommen.
- (2) Eine Erkrankung des Oesophagus, Magens und Bulbus duodeni konnte durch die endoskopische und histologische Diagnose der unter Sicht entnommenen Schleimhautbiopsien ausgeschlossen werden.

- (3) Durch nichtendoskopische, diagnostische Verfahren wie Röntgenuntersuchung des Magendarmtrakts oder Cholangiographie war bereits eine Oberbaucherkrankung als unwahrscheinlich angesehen worden. Die endoskopische Untersuchung erfolgte lediglich als Ausschußuntersuchung zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit.
- (4) Aufgrund des Krankheitsverlaufes in den Tagen vor und nach der Endoskopie war eine gastrointestinale Erkrankung nicht anzunehmen.
- (5) Begleiterkrankungen wie Hiatushernie, Cholecystitis, Pankreatitis usw. lagen aufgrund von anamnestischen röntgenologischen und blutchemischen Untersuchungen nicht vor.
- (6) Sie unterlagen ebenso wie die als "krank" klassifizierten Personen der psychischen Belastung einer Krankenhausatmosphäre.

Ulkus duodeni-Kranke: Durch alle infrage kommenden diagnostischen Verfahren (siehe Tab. 9), in jedem Falle aber durch endoskopische, röntgenologische und histologische Verifizierung war das Ulkus duodeni bei jedem Patienten gesichert und gleichzeitig bestehende Begleiterkrankungen des Oberbauches ausgeschlossen worden. Kleine Hiatusgleithernien ohne wesentliche therapiebedürftige Beschwerden wurden als Begleitkrankheit nicht berücksichtigt.

Ulkus ventrikuli-Kranke: Auch hier mußte in allen Fällen durch endoskopische-, röntgen- und histologische Diagnose, aber auch durch Operation und intraoperative Histologie (Ausschluß eines Carcinoms) das Ulkus ventrikuli gesichert sein.

Kranke mit Hiatushernie: Da Hiatushernien geringfügigen Ausmaßes eine ungemein häufige Anomalie mit mehr oder weniger geringfügigen Beschwerden darstellen (Salter, 1975), wurden sie nur dann als Diagnose für die Eingruppierung der

Patienten akzeptiert, wenn sie als alleinige Ursache der abdominellen Beschwerden verifiziert oder als Begleiterkrankung vom Beschwerdebild der im Vordergrund stehenden Erkrankung zu differenzieren war. In beiden Fällen mußten die Beschwerden so stark sein, daß sie eine Behandlung notwendig machten. Außerdem mußten folgende Kriterien für die Diagnose der Hiatushernie erfüllt sein:

- (1) Anamnestisch lageabhängige Schmerzen hinter dem Brustbein und Aufstoßen von bitterem Mageninhalt (Salter, 1975).
- (2) Endoskopisch zwei distale parallele Ringwülste im Oesophagus bestehend aus dem unteren Oesophagusring und einer ringförmigen Einengung in Höhe des Hiatus oesophagi (Ottenjann, 1970).
- (3) Röntgenologisch Nachweis einer epiphrenischen Glocke ohne Provokation mit und ohne gastrooesophagialen Kontrastmittelreflux (Salter, 1975).

Weitere Patientengruppierungen mit Fallzahlen unter 5 sind in Tab. 8 aufgeführt. In allen Fällen war die Diagnose mit oben genannten differentialdiagnostischen Methoden gesichert worden.

Ein Patient mit einem Zollinger-Ellison Syndrom war wegen eines perforierten Ulkus duodeni in einer auswärtigen Klinik operiert worden (B II-Resektion). Nachdem sich innerhalb von 6 Wochen ein penetrierendes Ulkus pepticum jejuni entwickelt hatte, wurde der Patient zu uns verlegt. Durch mehrmalige Bestimmung des morgendlichen Nüchterngastrinspiegels ließen sich erhöhte Gastrinwerte nachweisen (R. Arnold, Medizinische Univ. -Klinik Göttingen). Auch der Sekretin- und Kalzium-Infusionstest sprachen für das Vorliegen eines Zollinger-Ellison Syndroms. Die Diagnose wurde durch den postoperativen Verlauf bestätigt. Nach Gastrektomie blieben die mehrfach kontrollierten morgendlichen Nüchterngastrinspiegel pathologisch erhöht.

2.1.4. Der Endoskopiewagen

Unter der Indikation der chirurgischen Notfallendoskopie wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Kaphingst Marburg ein Endoskopiewagen entwickelt, der das Grundgerüst für die Probennahme des Biopsiematerials darstellt. Da wir beabsichtigen die Histaminbestimmung in Biopsiematerial bei entsprechender Bewährung (s. unten) in unser diagnostisches Programm aufzunehmen, bildet die Entwicklung des Endoskopiewagens einen integrierenden Bestandteil des vorliegenden Forschungsprogramms.

In vielen Fällen massiver gastrointestinaler Blutung ist Eile geboten. Der Untersuchungsbeginn und Ablauf sollte deshalb weder durch unzureichende Räumlichkeiten, noch durch Mangel an ärztlichem Hilfspersonal eingeschränkt werden. Der von uns entwickelte Endoskopiewagen ermöglicht eine endoskopische Diagnostik dort, wo sich der gefährdete Kranke befindet: In seinem Krankenbett auf der Wachstation, im Operationsvorbereitungsraum, in einem Nebenraum der Ambulanz (Aufnahme) oder im Endoskopieraum. Die für den Kranken belastende und personell aufwendige Umlagerung auf den Endoskopietisch unter Schonung von Infusions- und Transfusionsschläuchen sowie Blasenkatheter oder Drainagen, kann unterbleiben. Wertvolle Zeit wird für die Diagnostik und Therapie gewonnen.

Der Wagen besitzt das für eine endoskopische Diagnostik notwendige Zubehör (Abb. 5). Betrachtet man das Gerät von der Breitseite, so befinden sich Kaltlicht und Blitzröhre zur Fotodokumentation links oben. Rechts auf dem Wagen ist das Zubehör für Injektionen griffbereit eingebaut (Wegwerfspritzen, Kanülen, Tupfer, Desinfektionsmittel, Stauschlauch etc.). Eine Etage tiefer sind links die Anschlußstutzen für die Absaugung und Luftinsufflation. Daneben

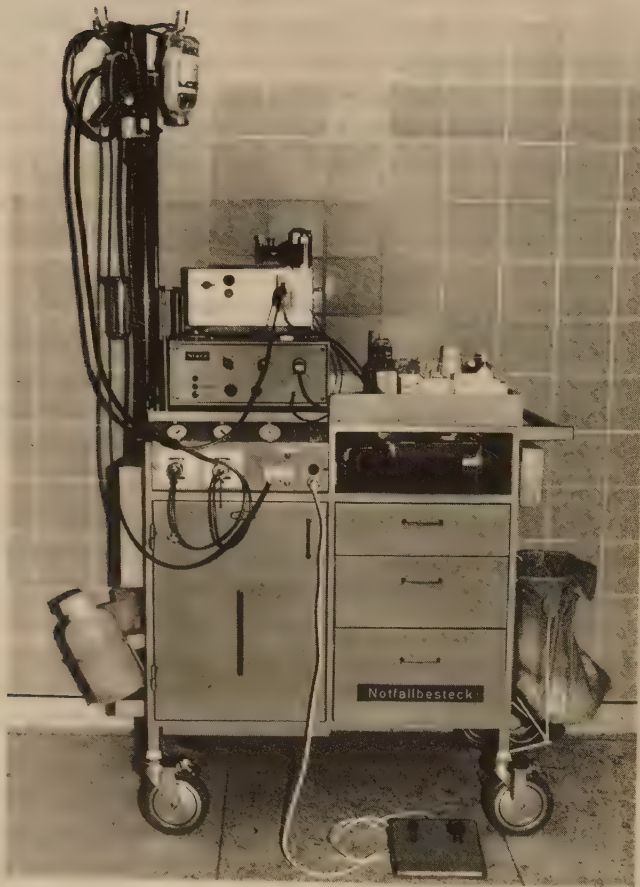


Abb. 5 : Frontansicht des Endoskopiewagens mit Zubehör,
der in Zusammenarbeit mit der Fa. Kaphingst Marburg
entwickelt wurde.

findet sich ein Druckanzeiger zur Kontrolle des Absaug- und Luftinsufflationsdrucks und die Manometeruhr zur Blutdruckmessung nach Riva Rocci. Rechts davon wurde ein ausschwenkbares Tablett zur Aufnahme der in Spritzen griffbereit aufgezogenen Prämedikationsmittel angebracht. Das Fach nimmt außerdem den Fußschalter für die Optikspülung und einen über den Instrumentierkanal einzuführenden Wasserspritzschlauch auf. Darunter liegen mehrere Schübe zur Aufbewahrung von Medikamenten und Fotozubehör sowie das Notfallbesteck (Laryngoskop, Intubationstuben, Rubenbeutel). Links ist die Saug- und Pumpanlage untergebracht. Die schlechten Erfahrungen mit den von den Firmen hergestellten Pumpen führte zum Einbau eines großen, saugstarken Gerätes, was auch den Arbeitsgang "Luftinsufflation" übernimmt. Der Wagen wurde auf große Räder gestellt, um eine ausreichende Beweglichkeit zu garantieren. Betrachtet man das Gerät von der linken Schmalseite (Abb. 6), so überblickt man den Arbeitsbereich des Assistenten. Hier werden die für die Untersuchung benötigten Endoskope an ausfahrbaren Stangen aufgehängt und es finden sich neben PE-Zangen und Infusionsflaschen ein Wasserspritzschlauch, der über den Instrumentierkanal eingeführt wird und dem Abspülen von wandadhärenten Koageln, Nahrungs- und Kontrastmittelresten dient. Die unter dem Handschuhfach des Assistenten angebrachte Plastikflasche ist mit Wasser halb gefüllt, sodaß der Assistent nach Abschluß der Untersuchung das Endoskop durchspülen kann. Zwei benachbarte Plastiktrichter verhindern die Verletzung der Endoskopspitzen beim Transport. Während der endoskopischen Untersuchung muß der Untersucher das technische Instrumentarium, welches die moderne Endoskopie bietet, leicht und bequem einsetzen können. Zu diesem Zweck wurde neben den durch Fingerdruck am Instrument auslösbaren Arbeitsgängen "Luftinsufflation" und "Absaugung" ein Fußschalter für die Arbeitsgänge "Optikreinigung" und "Spritzschlauchbetätigung" eingerichtet.

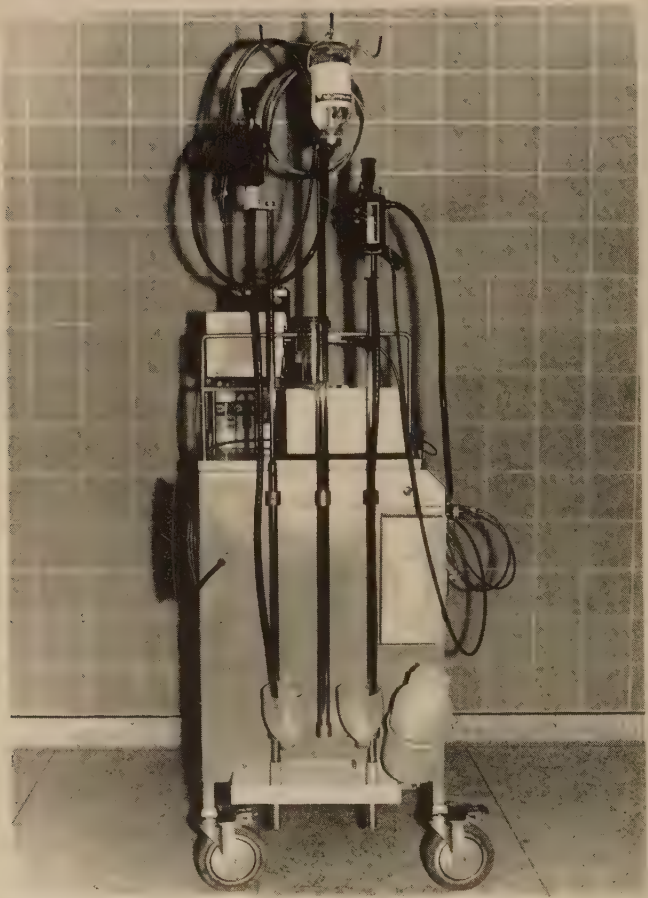


Abb. 6 : Seitenansicht des von uns in Zusammenarbeit mit der Fa. Kaphingst, Marburg entwickelten Endoskopie-
wagens mit der Aufhängung für die Endoskope und
das Infusionsbesteck.

2.1.5. Gewinnung des Biopsiematerials

Wir verwendeten stets das Panendoskop 7089 P der Firma ACMI mit Geradeausblickoptik und die Biopsiezange mit Stachel Typ 7035 A der Firma ACMI (Länge der Zangenbranchen 4 mm, Breite 2,5 mm). Es wurden 4 Biopsieproben aus der Korpus-schleimhaut des Magens pro untersuchter Person entnommen. Drei Proben wurden für die Bestimmung des Histamingehaltes verwendet, eine Probe für die histologische Untersuchung. Die für die Histaminbestimmung vorgesehenen Proben wurden unmittelbar nach Entnahme auf einer Digitalfeinanalysenwaage Typ 2474 der Firma Sartorius gewogen und unmittelbar anschließend in 4 ml 0,4 N Perchlorsäure enteweißt und bis zur Histaminbestimmung für etwa 1 - 2 Wochen bei -20°C tiefgefroren.

2.1.6. Gewinnung der Resektate

Fundusmukosa wurde in 5, Korpusmukosa in 23 und Antrum-mukosa in 24 Fällen bei Magenoperationen gewonnen (über Einzelheiten der Prämedikation und Narkose siehe Lorenz et al., 1974). Von der Skelettierung des Magens bis zum Absetzen des Resektates trat eine Minderdurchblutung bis Ischämie des Magen-gewebes für etwa 20 - 30 Minuten ein. Anschließend wurde die Schleimhaut abpräpariert und gewogen und je nach Aufarbeitung (s. unten) sofort tiefgefroren oder in 0,4 N Perchlorsäure suspendiert und für 1 - 3 Wochen bei -20°C tiefgefroren.

2.1.7. Pharmaka und Reagentien

Vor Beginn der Endoskopie trank die zu untersuchende Person 1 - 2 ml SAB-Simplex^R, das mit etwa 50 ml Wasser verdünnt war (0,6 ml SAB-Simplex enthalten: 40 mg Dimethylpolysiloxan, 0,1 mg Saccharin-Natrium, 1,2 mg Natriumzyklamat, Firma Park-Davis, München). Als Prämedikation wurde unmittelbar vor Endoskopiebeginn Atropin (0,5 mg), Hyoszin-N-Butylbromid

(20 mg), Triflupromazin-Hydrochlorid (10 mg), Diazepam (2,5 - 10 mg) und fakultativ Pethidin (25 - 100 mg) i. v. injiziert.

An Reagentien für die Histaminbestimmung wurden die von Lorenz et al. (1972, 1974) angegebenen Stoffe verwendet. Das hierbei benutzte Wasser war doppelt destilliert in einer Quarzdestille (Fa. Köttermann).

2.2. Methoden

2.2.1. Fluorometrische Histaminbestimmung in normalen Gewebeproben und in Biopsiematerial

Die Bestimmung von Histamin in menschlichem Magengewebe erfolgte bei Resektaten (normalen Gewebeproben) mit der fluorometrischen Methode nach Lorenz et al. (1970 b), in Biopsieproben nach einer in dieser Arbeit beschriebenen Modifikation dieser Methode. Dies war notwendig, um die in nur wenigen Milligramm Schleimhaut enthaltenden Histaminmengen, die sich im Nanogrammbereich befanden, durch eine erhöhte Empfindlichkeit des Verfahrens messen zu können.

Bei Resektaten wurde etwa 1 g Magenschleimhaut mit 9 Volumenteilen 0,4 N HClO_4 durch einen Ultraturrax TP 18/2 mit Schaft TP 18 N homogenisiert, zentrifugiert und 4 ml des Überstandes nach Einstellung auf pH 6,5 auf eine kleine Säule mit Dowex 50 W - X 8, H^+ aufgetragen. Nach verschiedenen Waschschritten erfolgte die Elution des Histamins von der Säule mit 4 N HCl. Das Amin wurde dann nach Verdünnung des Eluates 1 + 1 mit bidestilliertem Wasser mit 1 %igem o-Phthaldialdehyd kondensiert und ergab nach Zusatz von 1 M Phosphorsäure ein stabiles Fluorophor, das nach Anregung bei 360 nm und Fluoreszenz bei 450 nm gemessen wurde. Histamin wurde in μg Histamindihydrochlorid/g Frischgewicht angegeben. Bei Biopsieproben wurden die wenigen mg Magenschleimhaut, die mit der Biopsiezange erhalten wurden, in 4 ml 0,4 N HClO_4 in einem

Zentrifugenglas suspendiert und mit dem Ultraturrax-Mikroschaft TP 10 N homogenisiert (zur Zuverlässigkeit dieses Verfahrens siehe Ergebnisse). Dieses gesamte, praktisch wässrige Homogenat wurde ohne Zentrifugieren mit 5 N NaOH und 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) auf pH 6,5 gebracht und als Ganzes auf die Dowexsäule aufgetragen. Nach dem Eluieren erfolgte die Kondensation mit 0,1 %igem o-Phthaldialdehyd, um die Reagentienleerwerte erheblich zu senken und damit die Empfindlichkeit des Verfahrens gegenüber der normalen Makrobestimmung zu erhöhen. Hinsichtlich einer speziellen Ausrüstung des Fluorometers mit einem neuen Photomultiplier siehe außerdem Lorenz et al., 1974 b. Von jeder Probe wurde das nicht verbrauchte Eluat gesammelt und für die Identifizierung von Histamin in Biopsiematerial verwendet (Pool aus 104 Patienten gewonnen).

2.2.2. Histologische Beurteilung der Biopsieproben

Neben den drei Mukosabiopsien für die Histaminbestimmung wurde eine weitere aus dem gleichen Schleimhautareal entnommene Biopsieprobe histologisch untersucht, um die Schichttiefe zu überprüfen, die bei der Herausnahme erreicht wurde und die pathologisch-histologische Diagnose zu stellen. Die Schleimhautprobe wurde hierzu zunächst auf einer 1 mm dicken Korkplatte entfaltet und angeheftet. Anschließend erfolgte für 6 Stunden die Fixation in 4 %igem Formalin. Gleichzeitig wurde ein etwa $0,5 \text{ cm}^3$ großes, in Formalin fixiertes Leberpartikel so vorbereitet, daß die Mukosaprobe hineingebettet werden konnte. Darauf wurde parafiniert, gewässert und in Alkohol gebadet: 1 mal 70 %iger, 2 mal 96 %iger, 3 mal absoluter Alkohol. Dann schloß sich ein dreimaliges Benzolbad an und zum Schluß wurde wieder paraffiniert. Durch das Einbetten der Schleimhautbiopsieprobe im Lebergewebe wird das Schneiden der sehr kleinen Mukosapartikel erleichtert und damit die histologische Beurteilungsmöglichkeit beträchtlich verbessert. Die Biopsiepartikel mußten

so geschnitten werden, daß die gesamte Schleimhauttiefe beurteilbar wurde, wenn möglich bis zur lamina muscularis-mucosae. Stets wurden die ersten Schnitte verworfen. Drei im Abstand von 30μ aufeinander folgende 5μ Schnitte wurden aufbewahrt und mit Haematoxylin-Eosin angefärbt. Dann schloß sich ein zweimaliges Endparaffinieren in Xylol an: Absteigende Alkoholreihe, Wässern, 10 min. Haematoxylin-Färbung, Bläuen in Leitungswasser, 2 - 3 min. Eosin-Färbung, Wässern, aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Einschlußmittel (z. B. Entellan).

2.2.3. Prüfung der Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung in

Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut

2.2.3.1. Empfindlichkeit

Sie wurde mit Hilfe von Eichkurven mit und ohne Zusatz von Magengewebe und mit und ohne Durchlaufen der gesamten Reinigungsprozedur über Dowex 50 überprüft. Die Eichkurven wurden an verschiedenen Tagen und von zwei Untersuchern hergestellt und ihr Ergebnis zur Ermittlung des Steilheitsfaktors der Eichgeraden als arithmetischer Mittelwert aller Einzelwerte errechnet.

2.2.3.2. Spezifität

Sie wurde durch Identifizierung von Histamin als alleiniger unter den gewählten Bedingungen fluoreszierender Substanz in Extrakten aus Biopsieproben geprüft. Die gewählten Bedingungen entsprachen denen, die für die Fluoreszenz des authentischen Histamins optimal waren. Die aus Magenmukosa isolierte Substanz wurde dabei mit authentischem Histamin hinsichtlich der Fluoreszenzspektren, im Formaldehydtest und im Kochtest verglichen (Lorenz et al., 1974 c). Der Formaldehydtest nutzt die Beobachtung aus, daß Formaldehyd die Bildung von Histamin-induzierter Fluoreszenz hemmt, während der Kochtest den

Befund verwendet, daß die Fluoreszenz des Histamin-o-Phthaldialdehydkondensats durch längeres Kochen verschwindet. Die chemischen Prozesse, die beiden Verfahren zu grunde liegen, sind bisher nicht bekannt. Außerdem wurden die Ergebnisse der Mikromethode mit Biopsieproben mit denen der üblichen Makromethode für Gewebeproben im Grammbereich verglichen (Beschreibung beider Verfahren siehe oben). Die Spezifität der Makromethode war in einer früheren Arbeit (Lorenz et al., 1973 c) bereits durch Fluoreszenzspektren, Verwendung verschiedener Isolierungsverfahren und durch Vergleich der Ergebnisse von fluorometrischer Methode und biologischer Methode unter Verwendung der Antihistaminika (H_1 -Typ) Mepyramin und Antazolin überprüft worden.

2.2.3.3. Präzision innerhalb desselben Tages

Sie wurde in vier verschiedenen Abschnitten der gesamten Prozedur von der Entnahme der Biopsie bis zur fluorometrischen Messung des Histamins geprüft und durch den Variationskoeffizienten als von der Lagekenngröße unabhängige Streuungskenngröße angegeben ($VK \% = \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{arithmet. Mittel}} \times 100$) (Büttner et al., 1971).

Zunächst wurde die Variation der biochemischen Technik bestimmt, wobei Kondensations- und Reinigungsverfahren zusammengefaßt wurden. Aus insgesamt 5 Pools von histologisch unauffälligen Korpusschleimhautabschnitten von jeweils 5 Patienten, die wiederum jeweils wegen Ulkus duodeni, Ulkus ventrikuli und Magenkarzinom eine Zweidrittelresektion erhielten, wurden 10 g Gewebe abgewogen und mit 90 ml 0,4 N $HClO_4$ homogenisiert. Die Mischung von Magengewebe der an unterschiedlichen Erkrankungen leidenden Patienten wurde beabsichtigt, um eine Aussage für möglichst vielfältige Bedingungen zu erhalten (entsprechend einem Mischserum bei

Qualitätskontrolle). Nach Zentrifugieren für 10 min. bei 1 800 xg wurden die Überstände der verschiedenen Zentrifugenröhrchen zusammengeschüttet, gut gemischt und 10 Proben von jeweils 4 ml Gewebsextrakt auf pH 6,5 gebracht und auf 10 Dowex-säulchen entsprechend der oben angegebenen Methodik gegeben. Gleichzeitig mit den Gewebeproben wurden 10 Proben von jeweils 4 ml 0,4 N Perchlorsäure, die 5 µg Histamin/ml enthielten, und 10 Proben von 4 ml Gewebsextrakt, denen in einem Volumen von 0,1 ml 20 µg Histamin zugesetzt wurde, mit über die gesamte biochemische Prozedur geschickt. Damit sollte die Variation der biochemischen Technik für authentisches exogenes Histamin, für aus Gewebe extrahiertes, endogenes Histamin und für die Ausbeutebestimmung geprüft werden.

Als zweites wurde der Methodenabschnitt von Homogenisieren und Zentrifugieren geprüft, der ja beim dritten Schritt, wo Mikroproben von Biopsiegröße untersucht wurden, eine besondere Rolle spielt (Homogenisieren mit einem Mikroschaft am Ultraturrax). Aus jeweils 5 Resektionsmägen wurde ein größtmögliches Schleimhautstück von der lamina muscularis propria abpräpariert und in etwa 20 Einzelstücke zu einem Gramm zerlegt. Die Einzelstücke wurden gemischt (randomisiert) und dann jeweils entweder als 10 Einzelproben oder in einem Pool von 10 Einzelproben homogenisiert und zentrifugiert (letzteres s. oben). Eine Voraussetzung dieses Prüfverfahrens war eine weitgehend gleichmäßige Verteilung von Histamin in der Korpusschleimhaut, was durch Untersuchungen dieses Problems von Lorenz und Pflieger (1968), Lorenz et al. (1969), und Lorenz et al. (1971) beim Mensch, Hund und Schwein tatsächlich nachgewiesen wurde.

Als dritter Schritt wurde der Einfluß der Präparation von Mikroproben auf die Variation der Methode untersucht, wobei Mikroproben der Größe von Biopsieproben entsprechen sollten. Wiederum wurde die Korpusschleimhaut von 5 Magenresektaten verwendet und 11 Proben von etwa 1 g Gewicht hergestellt.

Nach Mischen der Probe wurde eine von ihnen mit einem neuen Skalpell oder einer Rasierklinge in kleine, etwa 5 mg schwere Stücke zerlegt. Die kleinen Stücke wurden ihrerseits gemischt und 10 von ihnen wie Biopsieproben behandelt, d.h. in eine feuchte Kammer gebracht, gewogen und in 4 ml 0,4 N HClO_4 suspendiert. Die 10 Makroproben von jeweils etwa 1 g Gewicht wurden wie oben beschrieben weiter verarbeitet. Beide Serien von je 10 Proben wurden gleichzeitig innerhalb desselben Tages untersucht. Für die Ausbeutebestimmung in den Makroproben wurde wie oben 20 μg Histamin zugesetzt, für die Mikroproben dagegen nur 500 ng, jeweils gelöst in 0,1 ml 0,4 N HClO_4 .

Als vierten und letzten Schritt wurde der Einfluß der horizontalen und vertikalen Verteilung des Histamins in der Korpusschleimhaut auf die Histaminbestimmung in Biopsieproben geprüft. (1) Zunächst wurden bei 3 Patienten (2 Kontrollpersonen, 1 Patient mit Ulkus duodeni) während der Endoskopie 10 Biopsieproben entnommen, sofort nach Entnahme gewogen und in Perchlorsäure (wie oben) suspendiert. Der hierbei ermittelte Variationskoeffizient war ein Maß für die Streuung des gesamten Verfahrens zur Bestimmung von Histamin in Biopsieproben der menschlichen Korpusschleimhaut. (2) Um aber entsprechend Richterich (1968) den Variationskoeffizienten zu vermindern, wurde an zweiter Stelle die Streuung der Werte bei Bildung von Mittelwerten aus 3 Einzelproben untersucht (3) Um das Ausmaß der Streuung innerhalb von Einzelproben aus einem großen Patientenkollektiv zu ermitteln, zur Prüfung der Häufigkeitsverteilung und der Extremwerte dieser Streuung, wurde bei 104 Kontrollpersonen und Patienten der Variationskoeffizient der Dreifachproben ermittelt und mit dem von Dreifachproben bei der Makromethode verglichen. Hierfür wurde eine spezielle Gewebeentnahmetechnik verwendet (Abb. 7), die auch zur Prüfung der Richtigkeit der Methode eingesetzt wurde.

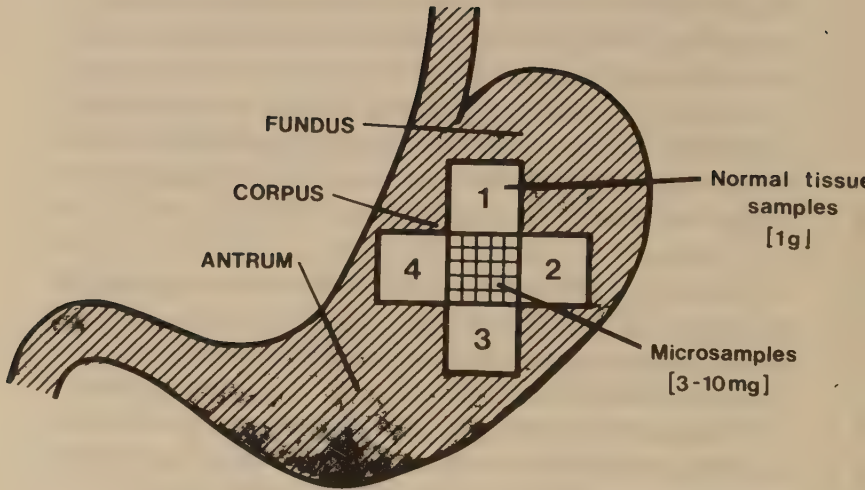


Abb. 7 : Anordnung zur Prüfung der Präzision und Richtigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben menschlicher Magen-Korpusschleimhaut



Abb. 8 : Histologischer Schnitt mit tiefster Schichttiefe bis zur lamina muscularis mucosae. Man erkennt die Hauptzellen als dunkle Zellinseln im mittleren und unteren Abschnitt des Korpusdrüsenepithels (Färbung mit Haematoxylin-Eosin, Vergrößerung 60-fach).

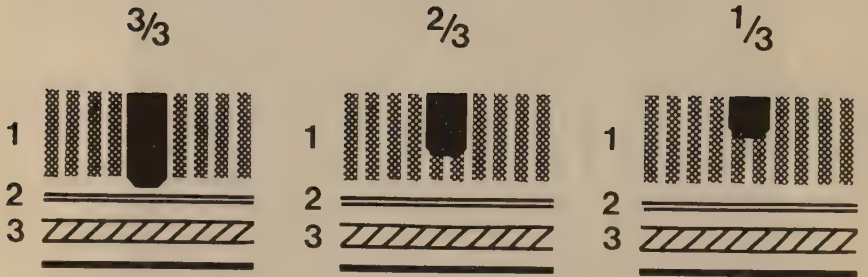


Abb. 9 : Schema für die Bestimmung der Schichttiefen in Dritteln der gesamten Mukosadiecke, die durch Zangenbiopsie aus der menschlichen Magen-Korpusschleimhaut erhalten wurden.

Diese Prüfung der Präzision erschien von Bedeutung, da ja aufgrund der späteren Festlegung auf Dreifachproben für einen Einzelwert der Histaminbestimmung die mögliche Streuung innerhalb dieser Dreifachproben bekannt sein sollte, um deren Relevanz im Einzelfall abschätzen zu können. (4) Schließlich wurde die Variation der Schichttiefe, die bei der einzelnen Biopsie erhalten wurde, nach einem semiquantitativen Maß festgelegt, da diese nach Untersuchungen von Smith (1959), Murray und Whyllie (1964) sowie Räsänen (1958) eine gewisse Rolle spielen könnte. Am tiefsten Punkt der Schichttiefe der Biopsie (Beispiel s. Abb. 8) wurde anhand der folgenden Kriterien eine Schichttiefe von 1/3, 2/3 oder 3/3 der Schleimhaut festgelegt (Schema s. Abb. 9) :

3/3 der Schleimhaut waren erfaßt, wenn neben der Mukosa auch Hauptzellen und die lamina muscularis mucosae im histologischen Schnitt sichtbar waren. 2/3 der Mukosa galten als erfaßt, wenn sich Schleimhaut mit Belegzellen und relativ wenig Hauptzellen darstellte, und 1/3 der Schichttiefe der Mukosa, wenn sich Schleimhaut mit Belegzellen aber ohne Hauptzellen darstellte.

2.2.3.4. Richtigkeit innerhalb desselben Tages

Die Richtigkeit innerhalb desselben Tages (Sollwert - Istwert) wurde durch Ausbeutebestimmungen, durch Vergleich der Ergebnisse der Makromethode mit der Mikromethode nach weitgehender Ausschaltung der Streuung (Modell Abb. 7) und durch Vergleich der Ergebnisse der Makromethode mit denen bei biologischer Testung am isolierten Meerschweinchenileum als Referenzmethode geprüft.

Auch das Zeitintervall zwischen Entnahme und Enteiweißen der Proben spielte bei der Frage der Richtigkeit eine wichtige Rolle. Dieser Faktor wurde durch Verlaufskontrolle der Histamingehalte nach Entnahme geprüft.

2.2.3.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag

(Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte

Die Qualitätskontrolle wurde mit authentischem Histamin in 0,4 N HClO_4 durchgeführt. Dies entspricht nicht ganz den optimalen Bedingungen, da ein Mischgewebeextrakt aus zahlreichen Biopsieproben von menschlicher Magenkorpussschleimhaut den tatsächlich zu untersuchenden Proben am ehesten entsprochen hätte. Dieser war aber zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns nicht erhältlich und befindet sich erst im Aufbau. Über seine Stabilität ist nichts bekannt. Andererseits dürfte eine Gewebeprobe von wenigen mg eine Perchlorsäureprobe von 4 ml nur geringfügig beeinflussen, weshalb wir uns entschlossen, authentisches Histamin in einer Gesamtmenge von 500 ng in 4 ml 0,4 N HClO_4 als Kontrollprobe über den gesamten Zeitraum der beiden prospektiven Studien zu verwenden.

Es wurden 100 derartige Kontrollproben etwa 1 Woche vor dem 28. 3. 1973 aus einem einzigen Ansatz hergestellt und tiefgefroren. 20 Proben wurden an ein und demselben Tag aufgetaut und über die gesamte biochemische Prozedur geschickt und nach Korrektur mit der Ausbeutebestimmung zur Festlegung des Mittelwertes, der 2 S.D. - Grenze (Warngrenze) und der 3 S.D. - Grenze (Aktionsgrenze) verwendet. Die Korrektur der Histaminwerte mit Hilfe der Ausbeutebestimmung wurde von vornherein als notwendig angesehen, da die Ausbeute von Tag zu Tag im Einzelfall um 50 % schwanken kann und deshalb auf eine gesonderte Weise bestimmt werden mußte. Hierzu wurde zu 2 Gewebeproben authentisches Histamin (200 ng/0,1 ml 0,4 N HClO_4) zugesetzt und die mittlere Ausbeute berechnet. Sowohl Gewebeproben wie Kontrollproben wurden dann entsprechend den Ausbeuterisultaten auf 100 % hin korrigiert.

Jeden Tag, an dem nun eine Histaminbestimmung in den Biopsieproben erfolgte, wurden auch 2 Kontrollproben aufgetaut und mitbestimmt und die Werte in die entsprechenden Kontrollkarten eingetragen (Büttner et al., 1971). In die Mittelwertskontrollkarte (s. Abb. 15) wurde der Mittelwert aus beiden Einzelwerten der Kontrollproben eingetragen, in die Bereichskontrollkarte der Unterschied zwischen beiden Einzelwerten der Kontrollproben.

Mit der Mittelwertskontrollkarte wurde die Präzision der Histaminbestimmung von Tag zu Tag kontrolliert, außerdem die relative Richtigkeit, wenn die Linie des Mittelwertes als Sollwert für die Meßperiode angesehen wurde. Mit der Bereichskontrollkarte wurde dagegen die Präzision der Methode innerhalb jedes Tages kontrolliert (Trends, Überschreitung der Aktionsgrenzen!).

Für die Richtigkeit der Empfindlichkeit der Histaminbestimmungsmethode spielten die Luminiszenzwerte der beiden Arten von Blanks eine wesentliche Rolle. Beide Blanks waren auch für die Qualitätskontrolle von außerordentlicher Wichtigkeit. Der Leerwert bestand aus allen Reagentien der biochemischen Prozedur und wurde mit 4 ml 0,4 N HClO_4 gestartet. Grundsätzlich wurde er in doppelter Ausfertigung durch eine Tagesserie gezogen. Der Umkehrwert wurde durch Zusammenschütten von jeweils 0,5 ml aller verdünnten Ionenaustauschereluate des betreffenden Tages erhalten. 1 ml dieses Gemisches wurde wie die Meßproben mit o-Phthaldialdehyd versetzt, jedoch nicht vor sondern nach Zugabe der 1 M Phosphorsäure. Da bei unseren Ansetzen meist der Leerwert höher als der Umkehrwert war (s. Ergebnisse), wurde ersterer für die Bestimmung in ersterer Linie herangezogen.

Die Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmung wurde bei 4 Patienten überprüft, die in unterschiedlichen Zeitabständen zu einer zweiten Endoskopie in unsere Klinik kamen.



Abb. 10 : Technik der selektiven Vagotomie : (1) Anschlingen der Leberäste des vorderen Vagus. (2) Der Oesophagus wird zusammen mit dem vorderen und hinteren Vagus angeschlungen. (3) Durchtrennung der zum Magen ziehenden vorderen Vagusäste. (4) Der hintere Vagus wird angespannt und der Ramus coeliacus abpräpariert. (5 + 6) Durchtrennung der vom hinteren Vagus zum Magen ziehenden Vagusäste unter Schonung des Ramus coeliacus.

2.2.4. Methode der selektiven, bilateralen, gastraln Vagotomie

Diese Vagotomietechnik ist in der Arbeit von Seidel et al. (1973 a) ausführlich dargestellt (s. Abb. 10). Nach einer Median- oder Paramedianinzision rechts wurde die umgekehrte Trendelenburgische Lagerung vorgenommen. Zunächst wurden die Leberäste des vorderen Vagusstamms zu ihrer Schonung angeschlungen. Daraufhin wurde der Oesophagus dicht an der Kardia umfahren und ebenfalls angeschlungen und die Magenäste des vorderen Vagusstamms durchtrennt. Darauf erfolgte die Darstellung des hinteren Stammvagus durch palpatorische Abtrennung der hinter dem abdominalen Oesophagus liegenden Gewebsmasse und isolierte Anschlingung des Oesophagus sowie des Ramus coeliacus. Letzterer wurde nach rechts lateral geschoben und bei der weiteren Präparation sorgfältig geschont. Anschließend wurden die Magenäste des hinteren Vagusstammes schrittweise durchtrennt bis zur arteria gastrica sinistra, die vorsichtig freipräpariert wurde, um alle bis in diese Gegend verlaufenden Nervenfasern zu erreichen.

2.2.5. Sekretionsteste

Zur Sicherung der Diagnose und zur Klärung der Frage einer Korrelation zwischen Histamingehalt der Magenschleimhaut und maximaler Sekretionsleistung des Magens wurden verschiedene Magensekretionsteste bei verschiedenen, jedoch nicht allen Personen der Studie durchgeführt. Zur Ermittlung der maximalen Sekretionsstimulierung mit Pentagastrin wurde den Personen an verschiedenen Tagen je 2 x 6, 12 und 15 µg / kg Pentagastrin intramuskulär verabreicht. Die Komplettheit der Vagotomie wurde mit dem Insulintest überprüft. Die Technik der ersteren Tests wurde bei Feifel et al. (1972) und Troidl et al. (1973) beschrieben. Die Technik des Insulintests bei Seidel et al. (1973 a). Die maximale Säuresekretion wird angegeben in mEq/h.

2.2.6. Statistische Verfahren

Bei den von einer Normalverteilung abweichenden Häufigkeitsverteilungen wurde das Median-Percentil-System für Lage und Streuungskenngrößen gewählt. Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-Test (U-Test entsprechend Sachs, 1974 und Wilcoxon-Test nach Snedecor und Cochran, 1967) geprüft. Dagegen verwendeten wir vor allem bei der Prüfung der Zuverlässigkeit der Methode das $\bar{x}$ - S.D. -System, den Variationskoeffizienten und entsprechend zur Prüfung der Signifikanz den Student-t-Test und den T-Test für gepaarte Daten. Zur Errechnung dieser Werte benutzten wir den Olivetti-Tischcomputer Programm 102.

3. Ergebnisse

3.1. Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut

Für die Bestimmung von Histamin in Biopsieproben war nicht nur die Empfindlichkeit, Spezifität, Präzision und Richtigkeit am selben Tage entscheidend, sondern auch Präzision und Richtigkeit von Tag zu Tag (Richterich, 1968). Nur so konnten Unterschiede im Histamingehalt vor und nach operativen Eingriffen, also über längere Beobachtungszeiträume, zuverlässig bestimmt werden (Tab. 11).

3.1.1. Empfindlichkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut

Um Histamin in Biopsieproben von wenigen Milligramm Gewicht messen zu können, haben wir die Empfindlichkeit der Histaminbestimmungsmethode um einen Faktor von 50 erhöht. Auf der linken Seite der Abb. 11 findet sich die Eichkurve der Histamin-

1. Empfindlichkeit
2. Spezifität
3. Präzision
4. Richtigkeit
5. praktische Anwendung über
eine längere Zeitdauer

Tab. 11 : Zusammenstellung der Kriterien, die die
Zuverlässigkeit einer klinisch-chemischen Methode
charakterisieren (nach Richterich, 1968).

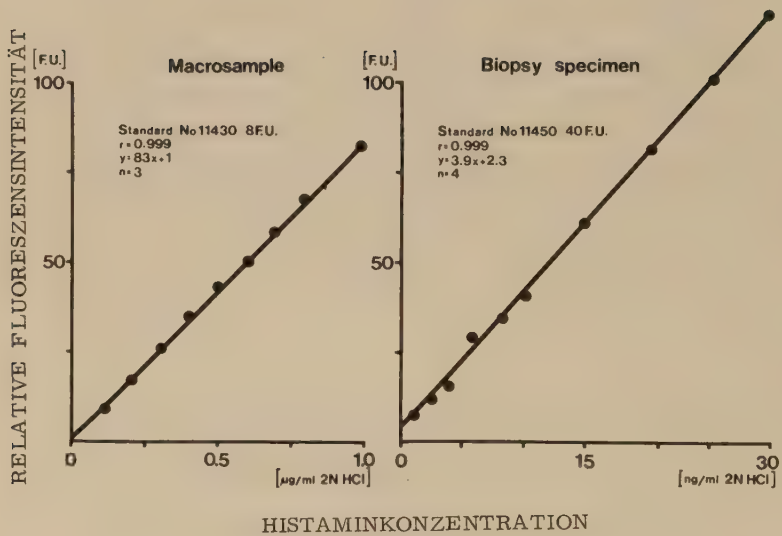


Abb. 11 : Eichkurve für die Histaminbestimmung in menschlicher Magenschleimhaut von Makroproben (links) und Biopsien (rechts).

bestimmungsmethode unter normalen Bedingungen. 1 μ g Histamin/ml HCl entspricht danach 80 Fluoreszenzeinheiten. Auf der rechten Seite der Abb. 11 entsprechen 20 ng Histamin etwa 80 Fluoreszenzeinheiten. Wenn eine Biopsieprobe von menschlicher Magenschleimhaut einen Histamingehalt von mindestens 10 ng/mg Gewebe aufweist, ist ungefähr 1 mg Gewebsgewicht notwendig, um Histamin in der Probe mit unserer Histaminbestimmungsmethode zu messen. Dies war bei unseren Biopsieproben stets der Fall, wie Abb. 12 zeigt. Die Abb. 12 verdeutlicht darüberhinaus, daß sämtliche der über 300 Biopsieproben im Gewicht höher als 1 mg lagen. Damit erwies sich unsere Histaminbestimmungsmethode als ausreichend empfindlich für die Bestimmung von Histamin in Biopsieproben.

3.1.2. Spezifität der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut

Nach Lorenz et al. (1975) gelten für die Ermittlung der Spezifität der Histaminbestimmung spezifische und relativ unspezifische Kriterien (Tab. 12). Da man bei keinem Gewebe und bei keiner Körperflüssigkeit prinzipiell sicher sein kann, daß die bekannten Methoden für die Histaminbestimmung ausreichend spezifisch sind (Lorenz et al. , 1970, 1973 b), wurde für die Bestimmung von Histamin in Biopsieproben die Spezifität mit verschiedenen Verfahren geprüft, wie sie in Tabelle 13 a und b zusammengestellt sind. Die Spektren von Histamin und die aus dem Magenbiopsiegewebe isolierte Substanz zweier Patienten sind in Abb. 13 dargestellt. Sie stimmen miteinander überein. Auch der Formaldehydtest und der Kochtest belegen die Identität von Histamin mit der aus der Magenschleimhautbiopsie isolierten Substanz (Tab. 14). Außerdem stimmten die Ergebnisse der Makromethode mit denen der Mikromethode überein (s. Tab. 20). Damit ist die Spezifität der Histaminbestimmung im Biopsiematerial als von hinreichender Sicherheit anzusehen.

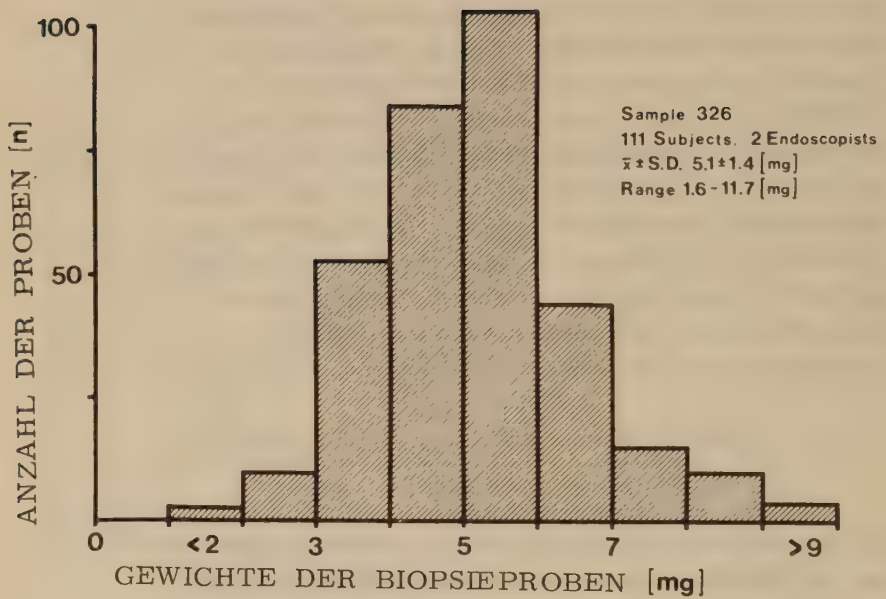


Abb. 12 : Histogramm der Gewichte von Biopsieproben aus menschlicher Magen-Korpusschleimhaut. Bei 111 endoskopisch untersuchten Personen wurden jeweils 3 Proben entnommen. 7 Personen wurden in einer Vorperiode zur prospektiven Studie getestet, ohne daß hierbei Histamingehalte gemessen wurden.

1. Relativ unspezifische Kriterien:

Fluoreszenzspektren

Auftreten und Verschwinden der Fluoreszenz bei 0° C und 21° C in Abhängigkeit von der Zeit

Hemmung der Fluoreszenzbildung in der Gegenwart von 1 M Formaldehyd

Verschwinden der Fluoreszenz nach zweistündigem Kochen

Gleiche Mengen sind nach verschiedenen Isolationsverfahren zu finden (Korrektur für die Ausbeute)

2. Spezifische Kriterien:

Abbau durch gereinigte Diaminoxidase (verschiedene Quellen, gleiche Reaktionsgeschwindigkeit) und gereinigte Histaminmethyltransferase. Verschwinden der Fluoreszenz und Bildung von ^{14}C - γ -Methylhistamin

Biossays: Meerschweinchen-Ileum und Blutdruck der Katze unter Verwendung geringer Dosen von spezifischen H_1 -Rezeptor-Antagonisten

Dünnschichtchromatographie

Elementaranalyse

Schmelzpunktbestimmung

Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Tab. 12 : Zusammenstellung spezifischer und unspezifischer Kriterien bei der Ermittlung der Spezifität der Histaminbestimmung.

1. Fluoreszenzspektren
2. Formaldehydtest
3. Kochtest
4. Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Biopsieproben und denen von Makroproben

Tab. 13 a : Prüfung der Spezifität der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut durch verschiedene, relativ unspezifische Verfahren und durch Vergleich mit der normalen Histaminbestimmungsmethode

1. Identische Mengen von Histamin bei verschiedenen Isolierungsverfahren
2. Fluoreszenzspektren
3. Bioassay am isolierten Meerschweinchen-Ileum unter Verwendung niedriger Dosen von Mepyramin und Antazolin

Tab. 13 b : Prüfung der Spezifität der Histaminbestimmung in Makroproben mit relativ unspezifischen und einem spezifischen Kriterium.

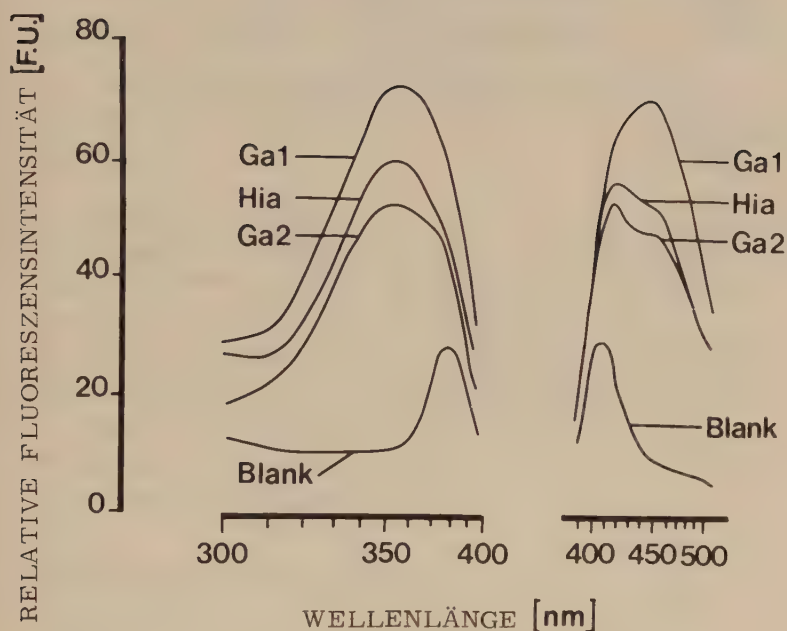


Abb. 13 : Fluoreszenzspektren von authentischem Histamin und von der aus Biopsieproben isolierten Substanz.
Hia = Histamin, Blank = Reagentien-Leerwert,
Ga 1 = Magen Nr. 1, Ga 2 = Magen Nr. 2. Die relative Fluoreszenzintensität ist in Fluoreszenzeinheiten (F.U.) angegeben, die Wellenlänge in nm.

Histamin oder Extrakte	Fluoreszenzintensität (F. U.)		
	Kontrollen	Formal- dehyd (1 M)	100° C für 2 h
Reagentien- blank	8	10	18
Histamine (10ng / ml)	50	29	26
Person Nr. 1 (1,0 ml)	46	28	23
Person Nr. 2 (1,0 ml)	68	30	33

Tab. 14 : Einfluß des Formaldehyds und der Temperatur auf die durch die Reaktion des o-Phthaldialdehyds induzierte Fluoreszenz mit authentischem Histamin und zwei verschiedenen Extrakten von menschlicher Korpusschleimhaut (Biopsieprobe). Mittelwerte für 2 Bestimmungen. Die Messungen wurden bei 21° C unter Verwendung von 0,1 %igem o-Phthaldialdehyd und des Fluoreszin Standards Nr. 11450 (Zeiss, Oberkochen (40 F.U.)). Histamin wird in ng Dihydrochlorid/ml 2 N HCl angegeben Die weiteren Bedingungen siehe unter Material und Methoden.

3.1.3. Präzision der Histaminbestimmung in Biopsieproben aus menschlicher Magenschleimhaut am selben Tag

Die Präzision der Histaminbestimmung in Biopsieproben hing im wesentlichen von 4 Bedingungen ab, die in Tab. 15 zusammengestellt sind.

Die biochemische Technik:

Die biochemische Technik war mit einem Variationskoeffizienten von nur $3,9 \pm 0,6$ % behaftet, wenn Histamin in Perchlorsäure untersucht wurde, während er beim Homogenat $6,4 \pm 1,8$ ($p < 0,02$) und bei der Ausbeute $5,0 \pm 2,2$ (n. s.) ($n = 5$) betrug (Student-t-Test). Tab. 16 zeigt ein Beispiel zur Ermittlung des Variationskoeffizienten. Die biochemische Technik war damit für die normale Histaminbestimmung von ausreichender Präzision, da sie unter 10 % liegt (Bergmeyer, 1970).

Präparation der Gewebsextrakte:

Um die Frage zu klären, ob die Homogenisierung und Zentrifugierung einen Einfluß auf den Gewebshistaminspiegel hatte, wurden 10 g Magengewebe homogenisiert und der Extrakt in 10 Proben getrennt untersucht. Zum Vergleich wurden dann 10 Schleimhautpartikel von 1 g Gewicht aus der gleichen Region entnommen und jeweils getrennt homogenisiert und zentrifugiert. Wie aus Tab. 17 ersichtlich nahm der Variationskoeffizient zu, wenn die Homogenisierung von 10 Einzelproben jeweils getrennt vorgenommen wurde. Im Mittel von 5 Versuchen entsprechend dem in Tab. 17 betrug der Variationskoeffizient für das Homogenat aus 10 g Gewebe $6,0 \pm 1,3$ %, für die 10 Einzelproben zu 1 g $9,1 \pm 2,5$ % ($p < 0,05$, Student-t-Test). Damit trug der zweite Schritt des Verfahrens zum Gesamtfehler nicht unerheblich bei.

1. Reinigungs- und Kondensationsprozeß
(= die gesamte biochemische Technik)
2. Vorbereitung der Gewebsextrakte
(=homogenisieren und zentrifugieren)
3. Entnahme und Vorbereitung der
Biopsieproben
4. Histaminverteilung in der Magenregion,
wo die Gewebeproben entnommen wurden.

Tab. 15 : Zusammenstellung von 4 Teilschritten, von denen
die Präzision der Histaminbestimmung in Biopsie-
proben abhängt.

Proben-Nr.	Fluoreszenzeinheiten (F. U.) / Reaktionsgemisch		
	authent. Histamin I	Magen- mukosa II	Magenmukosa und authent. Histamin III
1	113	31	150
2	122	32	153
3	119	32	147
4	120	32	141
5	113	33	147
6	117	29	147
7	115	30	144
8	113	29	150
9	120	29	153
10	123	30	156
$\bar{x} \pm \text{S.D.}$	118 ± 4	$31 \pm 1,5$	$149 \pm 4,5$
Variations- koeffizient	3,2 %	4,9 %	3,0 %

Tab. 16 : Ermittlung des Variationskoeffizienten in 10 Proben durch Bestimmung der Fluoreszenz von authentischem Histamin, von Magenmukosa und Magenmukosa mit authentischem Histamin (Ausbeutebestimmung). Die Reihenfolge der Werte entspricht der der Probennummer in der Analysenserie. Die Blankwerte betrugen 1,0 F.U. für den Reagentien-Leerwert, 0,5 für den Umkehrwert. Sonstige Bedingungen siehe unter Methodik.

Proben- Nr.	Fluoreszenzeinheiten / Reaktionsgemisch	
	1 Gewebsextrakt (10 g Magenmukosa)	10 Gewebsextrakte (1 g Magenmukosa)
1	59	43
2	59	45
3	53	53
4	55	55
5	59	56
6	57	56
7	57	49
8	59	46
9	58	45
10	52	46
$\bar{x} \pm \text{S. D.}$	$57 \pm 2,5$	49 ± 5
VK %	4,6 %	10,3 %

Tab. 17 : Einfluß von Homogenisieren und Zentrifugieren der Mukosaextrakte auf die Variation der Histaminbestimmung. Alle Gewebsextrakte wurden aus der Magenmukosa desselben Magens (Korpus) entnommen.

Entnahme und Vorbereitung der Biopsieproben:

In welchem Umfang sie zur Gesamtstreuung der Histaminbestimmung in Biopsieproben beitrug wurde durch einen Vergleich der Makro- mit der Mikroprobe geprüft (Tab. 18). Für eine Stichprobe von 10 Makroproben betrug der Variationskoeffizient 6,9 %, bei 10 Mikroproben 11,3 %. Bei insgesamt 5 Versuchsreihen betrug der Variationskoeffizient im Mittel $13,6 \pm 2,1$ % und war signifikant höher als bei 10 Makroproben desselben Magens (Variationskoeffizient $6,7 \pm 2,9$ %, $p < 0,005$, Student-t-Test). Dabei bestand hinsichtlich der Streuung der Histaminkonzentration in der Mikroprobe keine Beziehung zur Biopsiegröße.

Horizontale und vertikale Verteilung von Histamin in der Korpus-schleimhaut:

Wurden bei ein und demselben Patienten 10 Biopsieproben in der Korpusmukosa entnommen, so nahm die Variation der Histaminkonzentration gegenüber den Mikroproben, die ja die Biopsie imitieren sollten nochmals erheblich zu (Tab. 19). Im Mittel von 3 Versuchsserien betrug der Variationskoeffizient 21,8 %. Dieser Variationskoeffizient stellt die Streuung des gesamten Verfahrens zur Bestimmung der Histaminkonzentration in menschlicher Korpus-schleimhaut dar und muß für die einzelne Biopsieprobe als relativ hoch angesehen werden. Innerhalb eines Bereiches von + 2 S. D. bis - 2 S. D. beträgt die Streuung nämlich mehr als 80 %.

Eine Verringerung dieser Streuung wurde deshalb entsprechend Richterich (1968) durch Bestimmung von Histamin in mehreren Proben (Dreifachproben) angestrebt. Dies wurde experimentell an einem kleinen Kollektiv von je 3 Dreifachproben aus 3 Patienten mit Ulkus duodeni geprüft. Hintereinander wurden jeweils 3×3 Biopsieproben entnommen und sowohl der Variationskoeffizient für jede Dreifachprobe als auch für alle 9 Einzelproben zusammen

Proben-Nr.	Histaminkonzentration in Magenkorpusmukosa	
	($\mu\text{g/g}$)	(ng/mg)
	Makroproben (1g/Probe)	Mikroproben (4, 4 - 10, 1 mg Probe)
1	81, 5	77
2	75	74, 5
3	79, 5	79
4	83, 7	65
5	81, 5	60
6	79, 5	72
7	71	79
8	66, 5	77
9	75	89
10	77, 2	67
$\bar{x} = \text{S. D.}$	$77 \pm 5, 3$	74 ± 8
VK %	6, 9 %	11, 3 %

Tab. 18 : Versuchsanordnung zur Prüfung der Frage inwieweit die Zubereitung der Biopsieproben die Präzision der Histaminbestimmung beeinflusst: Vergleich der Variationskoeffizienten (VK %) von Makro- und Mikroproben der Mukosa. Zur Vorbereitung der Proben siehe Methodik.

Proben-Nr.	Histaminkonzentration in Korpusmukosa (ng/mg Gewebe)		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
1	12,9	76,8	13,5
2	17,0	67,2	11,2
3	17,3	74,4	13,6
4	14,6	74,4	17,4
5	32,0	69,6	21,1
6	17,5	64,8	15,9
7	18,2	104,4	17,0
8	13,1	72,0	13,3
9	24,3	72,0	16,0
10	21,6	-	18,9
$\bar{x} \pm \text{S. D.}$	18,9 $\pm$ 5,8	75,1 $\pm$ 11,6	15,7 $\pm$ 3,0
VK %	31 %	15,4 %	19 %

Tab. 19 : Faktoren, welche die Präzision der Histaminbestimmung im Biopsiematerial beeinflussen: Entnahme von Biopsieproben mit der Biopsiezange während der Endoskopie. Bedingungen siehe Methodik.

bestimmt. Er betrug für die je 9 Einzelproben der drei Patienten $21,5 \pm 9,8 \%$, für die je 3 Dreifachproben desselben Patienten nur $11,6 \pm 4,0 \%$. Damit fiel der Variationskoeffizient durch die Bestimmung von Histamin aus Dreifachproben um etwa die Hälfte und lag mit nur wenig mehr als 10 % in einem klinisch-chemisch vertretbaren Bereich (Bergmeyer, 1970). Dreifachproben wurden deshalb bei der weiteren Untersuchung verwendet.

Bei insgesamt 109 Bestimmungen an 104 Kontrollpersonen und Patienten wurde nun die Frage untersucht, wie groß die Streuung im Einzelfall innerhalb der 3 Biopsieproben war (Abb. 14). Sie betrug im äußersten Extremfall 63 %, doch innerhalb der 95 % Vertrauensgrenzen nur maximal 40 % bei einem Median von 21 %. Diese experimentellen Werte passen außerordentlich gut zu dem an 10er Proben ermittelten Variationskoeffizient von 21,8 %. Daraus ist unter anderem der wichtige Schluß zu ziehen, daß bei erheblichen Abweichungen eines einzelnen Histaminwertes innerhalb einer Dreifachprobe es nicht ohne weiteres gestattet ist, diesen Wert als "Ausreißer" zu eliminieren.

Die Frage, ob die relativ große Streuung der Einzelwerte auf eine unterschiedliche Verteilung von Histamin in horizontaler oder vertikaler Richtung in der Magenschleimhaut beruht, wurde annähernd durch die Bestimmung der Schichttiefe bei den einzelnen Biopsieproben untersucht, die von den einzelnen Patienten für die histologische Untersuchung verwendet wurden. In der Studie 1 wurde bei 55 % der Fälle 2/3 des Mukosaquerschnittes erreicht, bei 27 % 1/3 und bei 18 % alle Schichten der Mukosa bis zur lamina muscularis mucosae. Diese erhebliche Variation der Schichttiefe in den einzelnen Biopsieproben könnte zu einem beträchtlichen Teil für die über die Variation des Histamingehaltes in der Mikroprobe hinausgehende Variation des Histamingehaltes im Biopsiematerial verantwortlich sein (s. Diskussion).

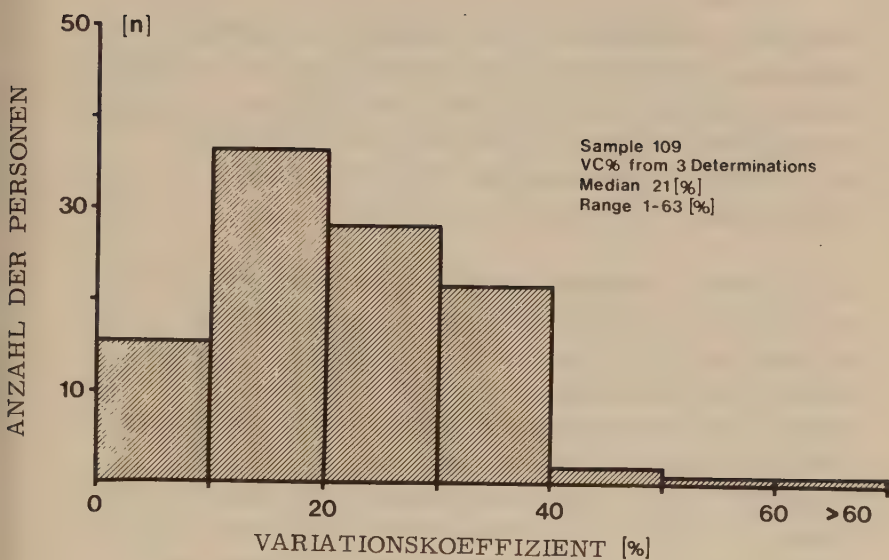


Abb. 14 : Bestimmung der Streuung innerhalb der 3 Biopsieproben pro untersuchter Person. Bedingungen s. Methodik.

3.1.4. Richtigkeit der Histaminbestimmung innerhalb desselben

Tages

Die Ausbeute für Histamin, das den Biopsieproben zugesetzt wurde, betrug im Mittel 89 %. Der Verlust während der Reinigungsprozedur wurde entsprechend bei den Werten korrigiert, wobei allerdings nicht die über den ganzen Zeitraum der Studie gemessene Ausbeute, sondern die aus 2 Proben ermittelte tägliche Ausbeute verwendet wurde (s. unten).

Ein Vergleich der Richtigkeit von Makro- und Mikroproben wurde an dem in Abb. 7 dargestellten Modell durchgeführt (Tab. 20). Die Mittelwerte der Mikroproben waren geringfügig niedriger (7 %) als die der Makroproben, doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der fluorometrischen Histaminbestimmung bei Makroproben stimmt mit denen der biologischen Bestimmung am isolierten Meerschweinchenileum überein, wie schon in einer früheren Arbeit gezeigt wurde (Lorenz et al., 1973 c). Ein Zeitfaktor, der für die Höhe des Histaminspiegels einen Trend hervorrief, konnte zwischen Entnahme und Enteiweißen der Probe innerhalb 20 min. nicht festgestellt werden.

3.1.5. Qualitätskontrolle der fluorometrischen Histaminbestimmung

und Reproduzierbarkeit der Histamingehalte in Biopsie- proben aus menschlicher Magenkorpusschleimhaut

Präzision und relative Richtigkeit der Histaminbestimmung von Tag zu Tag wurde mittels einer doppelten Standardkontrollkarte während der gesamten Untersuchungsperiode bei Kontrollpersonen und Patienten geprüft (Abb. 15). Dieses Prinzip heißt "Qualitätskontrolle" und findet bei vielen Tests im Routinelaboratorium

Experiment Nr.	Histaminkonzentration in menschlicher Magenkorpussschleimhaut	
	Makroproben ($\mu\text{g/g}$, $\bar{x}$ von $n = 4$)	Mikroproben (ng/mg , $\bar{x}$ von $n = 10$)
1	51	44
2	64	60
3	33	34
4	80	74
5	77	74
$\bar{x} \pm \text{S. D.}$	61 ± 19	57 ± 18

Tab. 20 : Prüfung auf Richtigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben: Vergleich der Mittelwerte von Makroproben und Mikroproben. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

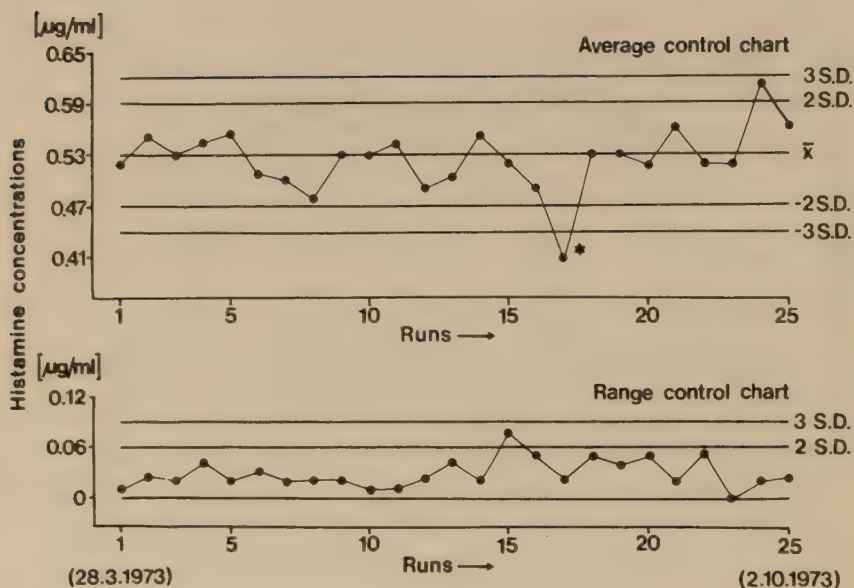


Abb. 15 : Doppelte Standardkontrollkarte für die Bestimmung des authentischen Histamins über einen Untersuchungszeitraum von 6 Monaten. Am 17. Tag der Untersuchungsreihe (*) war der gemessene Histaminwert in der Mittelwerts-Kontrollkarte (oben) außerhalb der Kontrolle, also falsch. Die Bereichs-Kontrollkarte (unten) gibt dagegen für den gleichen Tag eine optimale Richtigkeit an. Der Wert ist also "präzis falsch" und deshalb alle Werte in Biopsieproben des betreffenden Tages nicht verwertbar.

seine Anwendung. An jedem Tag, an dem eine Histaminbestimmung in Biopsieproben vorgenommen wurde, haben wir auch 2 Kontrollproben aus einem Pool mitbestimmt, die ebenfalls die gesamte Untersuchungsprozedur durchliefen. Im oberen Anteil der Abb. 15 sind die Durchschnittswerte dieser beiden Kontrollproben an jedem der Tage aufgetragen. Der untere Teil der Abbildung zeigt die Differenz zwischen 2 Proben an ein und demselben Tag. So gibt uns die Bereichskontrollkarte im unteren Teil der Abb. 15 die Präzision der Histaminbestimmungsmethode am gleichen Tag an, während die im oberen Anteil der Abbildung dargestellte Mittelwertskontrollkarte die Präzision der Meßergebnisse von Tag zu Tag überprüft.

Darüberhinaus muß der Durchschnittswert der Kontrollproben, der die Mittellinie der Mittelwerts-Kontrollkarte darstellt ($\bar{x}$) als Vergleichswert zur Testung der relativen Richtigkeit der Histaminbestimmungsmethode angesehen werden. Am 17. Tag der Messungen war der Wert in der Mittelwerts-Kontrollkarte außerhalb der Kontrolle. Dies zeigt, daß unsere Messungen an diesem Tag falsch waren. Die Bereichs-Kontrollkarte jedoch zeigt gerade an diesem Tag eine ausgezeichnete Präzision der Histaminbestimmungsmethode. Unsere an diesem Tag gemessenen Werte waren also "präzise", aber "präzise falsch" und mußten deshalb ausgeschlossen werden. Im allgemeinen jedoch erwies sich die Histaminbestimmungsmethode in Biopsieproben als eine Methode von hinreichender Präzision und relativer Richtigkeit.

Die gute relative Richtigkeit der Bestimmung, d. h. das Fehlen von Trends und der nur einmalige Ausrutscher über die Aktionsgrenze hinaus, war aber nur zu erzielen, wenn die Histaminwerte mit einer entsprechenden Ausbeutebestimmung korrigiert wurden. Tabelle 21 zeigt die Variation der mittleren Ausbeute von Tag

Versuchsreihe Nr.	Ausbeute (%)
1	103
2	69
3	89
4	114
5	85
6	115
7	108
8	71
9	71
10	79
11	67
12	84
13	81
14	103
($\bar{x} \pm$ S.D.) Gesamter Zeitraum	89 $\pm$ 17

Tab. 21 : Darstellung der mittleren Ausbeuten in den verschiedenen Versuchsreihen an den einzelnen Untersuchungstagen der Studie 1.

zu Tag an . Sie schwankte von 67 - 115 % und betrug im Mittel 89 %. Diese relativ hohe Schwankung der Ausbeute ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Chargen des Ionenaustauschers zurückzuführen.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bei der Bestimmung sehr kleiner Histaminkonzentrationen waren wie bei der Plasmahistaminbestimmung (Lorenz et al. , 1972, Lorenz et al. , 1974 c) die beiden Blankwerte (Tab. 22). Meist ist der Reagentienleerwert höher als der Umkehrwert, was auf die Kontaminierung der Glaswaren und Geräte mit geringen Spuren von Histamin schließen ließ. Deshalb wurde auch in der Regel immer der Leerwert vom Probenwert abgezogen, wenn Histamin bestimmt wurde.

Die Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Histamingehaltes wurde bei 4 Patienten, die in verschiedenen zeitlichen Abständen in unsere Klinik kamen, geprüft (Tab. 23). Die Abweichung des zweiten Histaminwertes vom zunächst durchgeführten betrug maximal 27 % und in den anderen 3 Fällen nur etwa 10 %. Damit war sie nicht größer als bei Dreifachproben am selben Tag. Die Reproduzierbarkeit muß daher als sehr befriedigend angesehen werden.

3.2. Histaminspiegel in der Magenschleimhaut bei Kontrollpersonen, Patienten mit Ulkus duodeni und Patienten mit verschiedenen anderen Abdominalerkrankungen

3.2.1. Topographische Verteilung des Histamins in der menschlichen Magenschleimhaut

Aus Untersuchungen von Lorenz et al. (1969) an Leichenmaterial ergab sich, daß die Histaminkonzentration im menschlichen

Versuchs- reihe Nr.	Fluoreszenzeinheiten (F. U.) / Ansatz		Differenz (F. U.)
	Reagentien- Leerwert	Umkehr- wert	
1	12	6	6
2	10	6	4
3	10	6	4
4	15	14	1
5	12	11	1
6	15	10	5
7	16	8	8
8	14	11	3
9	16	15	1
10	11	11	0
11	12	10	2
12	12	13	- 1

Tab. 22 : Blankwerte in verschiedenen Versuchsreihen während der ersten prospektiven Studie.

Name	Datum der Endoskopie	Einzelproben ($\mu\text{g/g}$)			Mittel- wert ($\mu\text{g/g}$)	Abwei- chung (%)
B. H.	23. 7. 73	39,2	49,2	64,5	51,0	27
	19. 9. 73	35,2	38,4	37,4	37,0	
Schö. H.	30. 4. 73	55,5	108,0	72,5	78,7	12
	14. 8. 73	59,5	71,5	76,5	69,2	
Schr. H.	21. 9. 73	39,1	50,4	28,7	39,4	10
	25. 9. 73	46,4	40,3	44,9	43,9	
H. W.	16. 4. 73	28,8	53,1	53,4	45,1	9
	30. 4. 73	47,3	34,6	40,8	40,9	

Tab. 23 : Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Histamingehaltes
in Biopsieproben beim gleichen Patienten in verschiedenem
zeitlichem Abstand. Abweichung der ersten von der zweiten
Untersuchung ist in % angegeben.

Antrum niedriger war als im Fundus und Korpus. Dies wurde mit Stufenbiopsien an 3 Patienten (2 mit Ulkus duodeni, 1er mit krankhafter, alimentärer Fettsucht) überprüft (Tab. 24). Tatsächlich wiesen Fundus und Korpus nur einen geringen Unterschied auf, während im Antrum nur etwa die Hälfte des Histamingehalts, verglichen mit den beiden proximalen Magenabschnitten, gefunden wurde.

3.2.2. Histamingehalt in der Korpusschleimhaut von Kontrollpersonen

Das Histogramm der Histamingehalte der Korpusschleimhaut zeigt eine annähernd normale Verteilung der Werte für Männer (Abb. 16). Wie Tab. 25 ausschließlich für Männer zeigt, besteht keine ausgeprägte Altersverteilung der Histamingehalte. Für die Ermittlung signifikant geringerer Unterschiede reicht die Zahl der Untersuchungen bisher nicht aus. Berücksichtigt man aber Männer und Frauen zusammen, so betragen der Median und die Streuung (1. - 3. Quartil) für 31 Normalpersonen (Männer und Frauen) 40,7 (31,4 - 46,1) μg Histamin / g Frischgewicht.

Wurden die Histamingehalte für Männer und Frauen getrennt ermittelt, so betrugen sie für erstere 41,6 (31,8 - 49,6) $\mu\text{g}/\text{g}$ ($\bar{x}$, 1. - 3. Quartil, $n = 21$) und für Frauen 35,8 (24,5 - 46,3) $\mu\text{g}/\text{g}$ ($\bar{x}$, 1. - 3. Quartil, $n = 10$). Damit war der Histamingehalt bei Frauen um 16 % geringfügig und nicht signifikant niedriger als bei den Männern.

3.2.3. Histamingehalte in der Korpusschleimhaut bei Patienten mit chronischem Ulkus duodeni

In dieser Patientengruppe können nur Werte für Männer angegeben werden, da sich im ganzen Kollektiv nur eine Frau befand. Der Histamingehalt der Korpusschleimhaut betrug bei männlichen

Name	Histamingehalt in verschiedenen Magenabschnitten ($\mu\text{g/g}$)		
	Fundus	Korpus	Antrum
H. W.	36,0	45,1	23,7
B. H.	90,5	61,3	35,3
L. H. J.	51,6	42,8	29,1
$\bar{x}$	59,4	49,7	29,4

Tab. 24 : Topographische Verteilung von Histamin in der Magenschleimhaut von 3 Patienten. Die Einzelwerte wurden durch Mittelwerte von Dreifachproben erhalten.

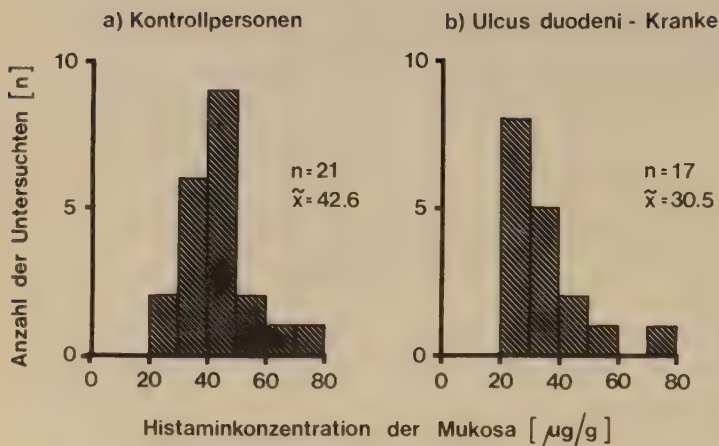


Abb. 16 : Histogramm der Histaminkonzentration in menschlicher Magenkorpussschleimhaut bei Kontrollpersonen und bei Ulcus duodeni-Kranken. Nur Männer wurden in die Untersuchung einbezogen. Zur Übereinstimmung der Gruppen in den Selektionsmerkmalen s. Tab. 8 und Tab. 25.

Diagnose	n	Histamingehalt ($\mu\text{g/g}$) pro Altersgruppe (Jahre)					
		20	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	79
Kontroll- personen	1	33,5	22,7	23,2	35,6	31,8	43,3
	2		30,3	31,4	41,4	61,0	
	3		40,9	37,8		76,8	
	4		44,4	40,7			
	5		45,7	49,5			
	6		45,9	55,6			
	7		46,3				
	8		51,2				
Median		-	45,1 ^x	39,3 ^{xx}	38,3	61,0	-
Patienten mit Ulkus duodeni	1	71,5	21,7	22,3	24,0	26,7	-
	2		24,5	23,1	30,5		
	3		37,6	25,0	33,8		
	4		38,1	26,3			
	5		42,5	29,8			
	6			47,7			
	7			51,4			
Median		-	37,6	26,3	30,5	-	-

Tab. 25 : Histamingehalte bei Kontrollpersonen und Patienten mit Ulkus duodeni in Abhängigkeit vom Lebensalter. Es wurden nur Männer untersucht.

Signifikanz im Mann-Whitney-Test: ^x $p < 0,1$

^{xx} $p < 0,2$

Ulkus duodeni-Kranken 30,5 (24,0 - 42,5) $\mu\text{g/g}$ ($\bar{x}$, 1. - 3. Quartil, n = 17). Die Häufigkeitsverteilung der Werte war aber nicht eine Normalverteilung (Abb.16), sondern eher eine logarithmische Normalverteilung. Dies muß als Unterschied zu den Normalpersonen zunächst einmal festgehalten werden. Beim Vergleich mit den Normalpersonen wurde deshalb zur Prüfung der Signifikanz der Mann-Whitney-Test verwendet. Danach erwies sich der Histamingehalt bei Patienten mit chronischem Ulkus duodeni als um 30 % signifikant ($p < 0,025$) niedriger als bei Kontrollpersonen. Die Beziehung zwischen Histamingehalt und Lebensalter (Tab. 25) ergab als erstes eine hervorragende Übereinstimmung der untersuchten Altersgruppen zwischen Kontrollpersonen und Ulkus duodeni-Kranken. Damit erscheint der Unterschied im Histamingehalt zwischen beiden Gruppen durch eine sehr gute Übereinstimmung in den vielen Selektionsmerkmalen dieser Gruppe als besonders gut gesichert. Außerdem konnte der Unterschied im Histamingehalt in beiden Patientengruppen bei allen Altersgruppen gefunden werden, auch wenn die Signifikanzprüfung aufgrund der kleinen Fallzahl hier noch keine Verwerfung der Nullhypothese erbrachte. Bei der einen Frau, die an einem Ulkus duodeni litt, wurde zugleich noch ein Magenulkus diagnostiziert (Dragstedt - Kombination). Der Histamingehalt war mit 81 $\mu\text{g/g}$ relativ hoch, doch fehlen uns bisher Erfahrungen mit diesem Krankheitsbild, um aus dem einen Wert irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

3.2.4. Histamingehalte der Korpus Schleimhaut bei Patienten mit verschiedenen Gastrointestinalerkrankungen

Mit Ausnahme des einen Falles mit Zollinger-Ellison Syndrom wurden bei allen Erkrankungen Histaminspiegel in der Korpus Schleimhaut beobachtet, die höher waren als beim chronischen Ulkus duodeni (Tab. 26). Beim Ulkus ventrikuli betrug der

D i a g n o s e n	n	Histamingehalt ($\mu\text{g/g}$)	
		Median bzw. Einzelwert	Bereich
Ulkus ventrikuli	10	37,2	15,5 - 98,9
Hiatushernie	6	37,2	13,4 - 66,8
Cholecystitis	4	48,0	31,7 - 71,0
Magenerosion	3	43,0	28,7 - 61,7
Zollinger-Ellison Syndrom	1	13,3	-
Atrophische Gastritis	1	95,8	-
Pankreatitis	1	40,3	-
Oesophagusvarizen bei Pfortaderkavernom	1	63,0	-
Krankhafte, alimentäre Fettsucht	2	40,9, 45,7	-

Tab. 26 : Histamingehalt der menschlichen Korpusschleimhaut bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen. Mit Ausnahme des Ulkus ventrikuli reichen die Fallzahlen nicht für eine Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen aus. In allen Fällen handelt es sich um Werte von Männern und Frauen (vgl. Tab. 8).

Histamingehalt bei 9 Männern 38,8 (32,8 - 47,4) $\mu\text{g/g}$ ($\bar{x}$, 1. - 3. Quartil). Die eine Frau mit Ulkus ventrikuli wies einen Wert von 28,8 $\mu\text{g/g}$ auf. Patienten mit Hiatushernie waren hinsichtlich des Magenkorpus histamingehaltes nicht von denen der Kontrollpersonen zu unterscheiden, Patienten mit Cholecystitis wiesen leicht erhöhte Werte auf. Der eine Fall mit atrophischer Gastritis zeigte mit 95,8 $\mu\text{g/g}$ einen außerordentlich hohen Wert (vergleiche dagegen den Fall in Tab. 10), während der eine Fall mit Zollinger-Ellison Syndrom (13,3 $\mu\text{g/g}$) sehr niedrig lag. Beide Krankheiten gehen mit erhöhten Gastrinspiegeln einher, die Befunde sind deshalb von außerordentlichem Interesse, aber bisher schwer zu interpretieren. Bei 5 Patienten war keine Zuordnung zu einer Patientengruppe möglich (s. Material). Ihre Histamingehalte waren sehr unterschiedlich im Vergleich zu denen der Krankheitsgruppen in Tab. 26, aber nicht besonders auffällig (Tab. 10).

3.2.5. Histamingehalte der Korpusschleimhaut von Ulkus duodeni

Patienten vor und nach selektiv gastraler Vagotomie

Von den 26 Patienten, die mit Ausnahme von 2 Patienten zwar gleichzeitig mit der Studie 1 und 2 untersucht wurden, aber unter die Fluchtklausel fielen, waren auch 11 Patienten, die nach selektiver Vagotomie mit Pyloroplastik endoskopiert wurden (Tab. 27). Die Ergebnisse mit diesen Patienten waren aber so interessant, daß sie uns zu unserer zweiten Studie veranlaßten.

Die erfolgreich operierten Patienten wiesen nämlich Histaminkonzentrationen in der Korpusschleimhaut auf, die erheblich über dem Durchschnitt der Kontrollpersonen und um 90 % über dem Durchschnitt der Ulkus duodeni-Kranken vor der Operation lagen (Tab. 27). Vier Patienten aber, die nach der Operation ein Ulkusrezidiv hatten, zeigten im Mittel wiederum erheblich niedrigere

Histaminkonzentrationen (31 % weniger als die erfolgreich Operierten) und waren mit $40 \mu\text{g/g}$ von Kontrollpersonen nicht zu unterscheiden. Ein Patient mit Ulkus duodeni fiel aus der Beurteilung heraus, weil er gleichzeitig noch an einem Dünndarmcarzinoid litt (Tab. 27).

In die zweite prospektive Studie wurden alle 7 Patienten einbezogen, die in der ersten Studie vor der Operation erfaßt wurden. Eine Selektion fand somit nicht statt. Die Ergebnisse, die durch Qualitätskontrolle abgesichert wurden, sind in Tab. 28 dargestellt. Danach stieg 6 - 12 Monate nach der Operation der Histamingehalt in der Magenkorpuschleimhaut bei den Patienten um 63 % signifikant an. Der geringste Anstieg fand sich bei dem ersten Patienten. Es ist möglich, daß dies die Folge der nach Hollander-Kriterien inkompletten Vagotomie war.

3.2.6. Beziehungen zwischen dem Histamingehalt der Magenschleimhaut und der maximalen Säuresekretion nach Stimulation mit Pentagastrin

Bei 18 der 21 männlichen Kontrollpersonen wurden Sekretionsteste mit Pentagastrin durchgeführt und die maximale Säuresekretion in Beziehung zum Histamingehalt der Magenschleimhaut gesetzt (Abb. 17). Wie der Korrelationskoeffizient von $r = 0,19$ zeigt, bestand keine derartige Korrelation zwischen beiden Parametern. Auch bei den Ulkus duodeni-Kranken betrug der Korrelationskoeffizient für beide Größen nur $r = 0,20$. Damit läßt sich gegenwärtig keine Beziehung zwischen der Säuresekretionsleistung und dem Histamingehalt der Magenkorpuschleimhaut feststellen, obwohl diese Beziehung zwischen der Belegzellichte und der Säuresekretionsleistung besteht.

Nummer und Name	Operations- Datum	Endoskopie- Datum	Histamin- gehalt ($\mu\text{g/g}$)
Kein Ulkusrezidiv			
1. K.M.	15.01.73	13.08.73	47,9
2. Sch.J.	29.01.73	25.07.73	49,7
3. K.K.	20.11.72	22.08.73	51,6
4. E.K.	16.02.73	22.08.73	63,5
5. T.A.	16.10.72	07.06.73	68,8
6. C.M.	13.11.72	16.05.73	70,7
Median	-	-	57,6
Ulkusrezidiv			
7. P.E.	09.02.73	25.07.73	35,0
8. B.H.	15.01.73	19.09.73	37,0
9. L.H.	29.11.73	18.09.74	43,0
10. B.E.	07.02.73	18.09.74	61,0
Median	-	-	40,0
Ulkus duodeni mit Dünndarmcarcinoid			
11. G.G.	12.03.73	21.09.73	32,9

Tab. 27 : Histamingehalte in der Magenkorpuschleimhaut von männlichen Ulkus duodeni Patienten nach selektiv gastraler Vagotomie und Pyloroplastik. Nachuntersuchungszeiten 6 - 17 Monate nach der Operation.

Name	Mukosahistamingehalt ($\mu\text{g/g}$)		
	vor Vagotomie	nach Vagotomie	Zunahme (+ %)
K. K.	38,1	44,1	+ 17 ^x
H. E.	30,0	43,1	+ 44
D. K.	17,4	26,4	+ 52
O. P.	21,7	33,9	+ 56
K. E.	37,6	59,0	+ 57
N. C.	23,1	47,6	+ 106
D. H.	24,5	51,1	+ 109
$\bar{x} \pm \text{S. D.}$	27,5 $\pm$ 8,0	43,7 $\pm$ 10,8	63

Tab. 28 : Histamingehalte der menschlichen Korpusmukosa bei
 Ulkus duodeni Patienten vor und 1 Jahr nach selektiv-
 bilateraler-gastraler Vagotomie und Pyloroplastik.
 Von jedem der Patienten wurden die Mittelwerte von
 3 Bestimmungen an 3 Biopsieproben gebildet.

^x Inkomplette Vagotomie nach Hollander (1946).

Signifikanz im t-Test für gepaarte Daten, $p < 0,005$.

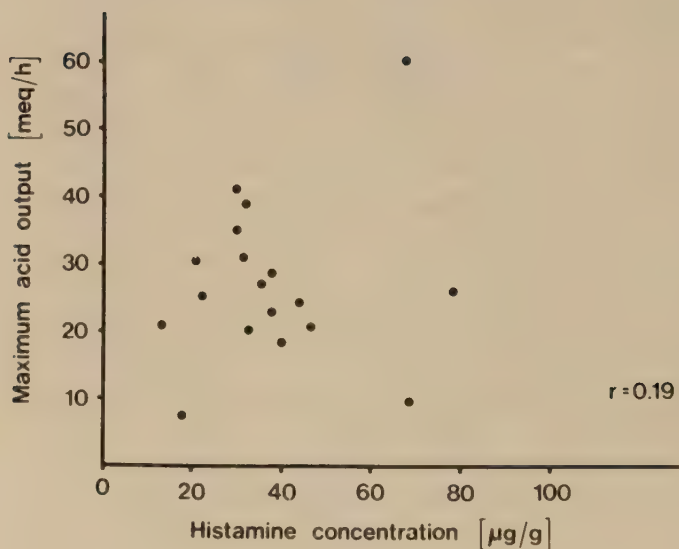


Abb. 17 : Korrelation zwischen Magensäuresekretion und Histamingehalt der männlichen Korpusmukosa bei Kontrollpersonen. Die Stimulation der maximalen Säuresekretion wurde durch Gabe von i. m. injiziertem Pentagastrin (6, 12 oder 15 µg/kg, n = 18) provoziert. Der Korrelationskoeffizient ($r = 0,19$) war nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1. Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung im Biopsiematerial

Durch die in dieser Arbeit entwickelte Modifikation der Histaminbestimmung nach Lorenz et al. (1970 b) wurde ein Verfahren erhalten, daß für die Messung des Amins in Biopsieproben außerordentlich geeignet war. Die Empfindlichkeit der Methode reicht für alle entnommenen Biopsieproben aus, die Spezifität konnte hinreichend gesichert werden. Letzteres ist keine Selbstverständlichkeit. Gerade die fluorometrische Histaminbestimmung war in verschiedenen Organen, z. B. dem Gehirn (Carlini und Green, 1963), und in zahlreichen Körperflüssigkeiten, wie Plasma (Lorenz et al. , 1972, 1974 c), menschlichem Magensaft (Lorenz et al. , 1970 b) und Speichel (Lorenz et al. , 1973), außerordentlich umstritten, weil die Spezifität des Verfahrens nicht garantiert werden konnte.

Die Präzision der Histaminbestimmung war in biochemischer Hinsicht bisher immer als befriedigend angesehen worden (Lorenz et al. , 1970 b, 1971, 1972). Der Variationskoeffizient lag unter 10 % und damit im Bereich von dem für klinisch-chemische Routinemethoden.

Für Biopsiematerial stellten sich aber besondere Probleme, die mehr bei der Probennahme als bei der biochemischen Technik lagen. Dies wurde in dieser Arbeit durch zahlreiche Experimente belegt. Die unterschiedliche Schichttiefe der Biopsieprobe, die hierbei eine wesentliche Rolle spielen könnte, war aber keine Besonderheit unserer Arbeitsgruppe, sondern wurde auch von anderen Autoren als Problem erkannt. So ist aus anderen Untersuchungen an während der Endoskopie mit Fiberskopen entnommenen Biopsien aus dem Oesophagus bekannt,

daß nur in 55 % der untersuchten Proben die lamina muscularis mucosae getroffen wurde (Kobayashi et al. , 1974). Heinkel et al. (1960) erreichte mit der Saugbiopsie nur in 23 % der untersuchten Fälle die lamina muscularis mucosae. Die Präzision der Histaminbestimmung konnte aber dadurch entscheidend verbessert werden, daß Dreifachproben gemessen wurden. Dieses Verfahren ist den Patienten zumutbar, da sie nach aller bisherigen Erfahrung ohne Schädigung und zusätzliche Belästigung für den Patienten einhergeht.

Ein aufwendigeres Verfahren stellt die Mukosaprobennahme mit Hilfe des Polypenschürers dar. Allerdings können mit dieser Methode wesentlich größere Schleimhautpartikel als bei der Zangenbiopsiemethode gewonnen werden. Unter Verwendung eines Polypenschnürers gelang es bei allen 46 untersuchten Patienten Makropartikelbiopsien mit Durchmessern von 7 bis 30 mm zu gewinnen, wobei in allen Fällen die lamina muscularis mucosae und in fast $\frac{3}{4}$ der Fälle auch Anteile der Submukosa erreicht werden konnten (Ottensjann et al. , 1974). Die Methode ist deshalb technisch aufwendiger, weil bei der Makropartikelentnahme eine Elektrokoagulation notwendig wird. Wahrscheinlich ist sie auch gefährlicher, weil die an Gefäßen reiche Submukosa fast immer tangiert wird und so trotz Koagulation Blutungen provoziert werden können. Wichtiger jedoch ist, daß für die Histaminbestimmung in der Mukosaschleimhaut Makropartikel nicht benötigt werden, da Mikropartikel, wie unsere Untersuchung gezeigt hat, durchaus ausreichend sind.

Die Richtigkeit der Histaminbestimmung war von einer Fülle von Bedingungen abhängig und gerade deshalb auch als sehr kritisch anzusehen. Zunächst stellte sich die Frage des Zeitfaktors zwischen Entnahme und Fixierung der Probe durch Enteiweißung mit Perchlorsäure. Dieser Faktor läßt

sich endgültig nur sehr schwer beantworten, da Gefrierstopmethoden während der Biopsie wohl kaum einführbar sind. Möglich wäre vielleicht eine Überprüfung dieses Faktors intraoperativ am zu resezierenden Magen, was einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben muß. In einem Zeitraum von 20 min. (Zehnerprobe) ist der Histamingehalt der Mukosaproben gleich geblieben, dann jedoch stieg er leicht an (Austrocknung !). Da jedoch fast ausschließlich gespeichertes Histamin gemessen wurde, das einen geringeren Umsatz hat, kann der Zeitfaktorfehler vernachlässigt werden. Darüberhinaus ist aus Tierversuchen bekannt (Lorenz et al., 1969), daß Magengewebe, das sofort in flüssige Luft gelegt wird, denselben Histamingehalt hat wie bei der hier vorgenommenen Form der Gewebsentnahme. Deshalb sind die von uns so gewonnenen Werte mit größter Wahrscheinlichkeit richtig.

Die Schichttiefe der Biopsie spielte dann eine besondere Rolle bei der Richtigkeit, wenn der Histamingehalt verschiedener Mukosatiefen nicht gleichmäßig hoch ist. Je nach Autor (Smith, 1959, Murray und Whyllie, 1964, Räsänen, 1958, Håkanson, 1970) sind Histamin und histaminspeichernde Mastzellen in unterschiedlichen Schichttiefen der Magenkorpuschleimhaut verteilt oder eben nicht. Nach Smith (1959) wird Histamin besonders in der Nähe der Belegzellen gefunden, die in den mittleren Schleimhautschichten am Drüsenhals, aber auch im Drüsengrund liegen. Andererseits ist eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Mastzellen, welche die Histaminspeicher darstellen, für die Magenmukosa nachgewiesen worden (Håkanson, 1969) im Gegensatz zu Befunden von Räsänen (1958). Selbst wenn

ein Gradient der Histaminkonzentrationen in der Magenschleimhaut bestünde, würde der sich hieraus ergebende Fehler durch die von uns durchgeführte Methode der Dreifachbestimmung so vermindert, daß er auf Grund der Versuche zur Präzision des Verfahrens akzeptabel erscheint.

Durch die bei der gastroscopischen Untersuchung insufflierte Luft dehnt sich die Magenmukosa in Abhängigkeit vom intragastralen Druck aus (Suzuki et al., 1972). Die Schleimhaut kann so bei hohem intragastralem Druck flach zusammengepreßt, bei niedrigem Druck dagegen voll ausdehnt sein. Wird bei hohem intragastralem Druck auf die Schleimhaut biopsiert, so könnte unter Umständen nur eine geringere Schichttiefe bei der Probennahme erreicht werden. Wenn dagegen ein niedriger intragastraler Druck vorherrscht, könnten tiefere Schleimhautschichten bei der Probennahme erreicht werden. Für unsere Untersuchung darf dieser Fehler vernachlässigt werden, da wir stets die Mittelwerte von Dreierproben verwendeten, die bei wechselndem Innendruck entnommen wurden.

Auch die mit dem wechselnden Innendruck im Magen variable Durchblutung der Schleimhaut dürfte keinen nennenswerten Fehler darstellen, da Blut die Histaminbestimmung nur mit einem Fehler von 10 % belastet (Blutvolumen !). Auch die Blutverunreinigung der durch Zangenbiopsie entnommenen Gewebeproben und die Verdünnung des Histamingehaltes konnte vernachlässigt werden, da mit und ohne Abtupfen der Proben dieselben Histamingehalte der Magenschleimhaut erhalten wurden.

Die Gewebsquetschung durch die Biopsiezange beeinflusst die Richtigkeit der Histaminbestimmung wahrscheinlich nicht. Hierfür sprach das histologische Bild der untersuchten Biopsieproben, denn nur 10 % des Materials mußte wegen dieses Schadens verworfen werden.

Die Prämedikation war mit großer Wahrscheinlichkeit ohne Einfluß auf die Richtigkeit der Histaminwerte, weil in der Magenschleimhaut keine typischen Mastzellen vorkommen, wie Smith (1959) durch Inkubation mit Compound 48/80 nachwies. Auch der bei allen Untersuchten verwandte Entschäumer, der als wirksames therapeutisches Prinzip Dimethyl-polysiloxan enthält und durch dessen physikalische Eigenschaften die Oberflächenspannung von Gas- oder Luftblasen so verändert wird, daß das eingeschlossene Gas entweichen kann, wird nicht von der Mukosa resorbiert (Frazer, 1960).

In topographischer Hinsicht stellte die Richtigkeit des Verfahrens kein so großes Problem dar, wie das der Schichttiefe. Da unter Sicht des Auges biopsiert wurde, konnte mit der von uns angewandten endoskopischen Technik der Korpus- bzw. der Funduskorpusbereich immer eingestellt werden, der ja beim Histamingehalt in etwa die gleichen Werte aufwies.

Ob histologisch nachweisbare Veränderungen in unmittelbarer Nachbarschaft der Biopsieentnahmestelle (fleckförmige Entzündung, z. B. bei Gastritis, Stadelmann und Miederer, 1971) eine Rolle bei der Ermittlung des Histamingehaltes spielten, konnte noch nicht endgültig beantwortet werden, da bisher ein Einfluß der Gastritis auf den Histaminspiegel der Magenkorpus Schleimhaut nicht erwiesen ist (s. diese Arbeit). Die Mehrfachproben tragen aber auch diesem Fehler Rechnung.

Die Richtigkeit der biochemischen Technik wurde durch Vergleich mit der biologischen Bestimmung am isolierten Meerschweinchenileum in einer früheren Arbeit geprüft. Gerade letzteres Verfahren hat sich hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung über viele Jahrzehnte bewährt (vgl. Adam et al. , 1957, Carlini und Green, 1964, Lorenz et al. , 1970 b). Bei diesem Vergleich schnitt die fluorometrische Methode in zufriedenstellender Weise ab.

Von besonderer Bedeutung war aber der Befund, daß die Histaminbestimmung sich in der Qualitätskontrolle bewährte. Die Tatsache, daß die hier angewandte Histaminbestimmungsmethode qualitätskontrollierbar ist, macht die Bestimmung von Histamin in biotisch gewonnener Korpusmukosa des Menschen für Langzeituntersuchungen geeignet. Dies wurde bisher für kein anderes gastrointestinales Hormon nachgewiesen. Weder bei der Bestimmung von Gastrin in der durch Endoskopie und Biopsie gewonnenen Magenschleimhaut (Bauer et al. , 1975, Connon et al. , 1975, Becker et al. , 1975) noch bei der Prostaglandin E₂ - Konzentration in der Mukosa (Peskar und Peskar 1975), wurde die Zuverlässigkeit der Bestimmungsmethode anhand der in der klinischen Chemie üblichen Kriterien der Qualitätskontrolle überprüft. Daher sind systematische und zufällige Fehler in unbekanntem Ausmaß eingeschlossen und keiner dieser Studien zuverlässig.

4.2. Histamingehalte der menschlichen Magenschleimhaut in Biopsieproben im Vergleich zu Werten in der Weltliteratur

Der Vergleich unserer Histaminwerte mit der Literatur (Tab. 29) ergibt teilweise Unterschiede, die verschiedene

Autor	Anzahl unters. Pers.	Diagnosen	Magen- ab- schnitt	Histamingehalt ($\mu\text{g/g}$) Mittelwert ($\bar{x}$)	(Bereich)	
Trach et al. (1944)	9 ^{xx}	Ulzera (5) Karzinom (4)	Fundus	10,2	3,5 - 24,1	
Werle u. Zeisberger (1952)	1 ^x	-	Fundus Korpus	27 34	-	
Smith (1959)	16 ^{xx}	Ulkus duodeni (8) Karzinom (8)	Korpus Korpus	35,1 33,7	19,8 - 63,8 19,2 - 56,5	
Murray und Whyllie (1964)	15 ^{xx}	Ulzera (11) Karzinom (4)	Korpus	13,0	6,7 - 28,0	
Lorenz et al. (1967)	3 ^x	Verkehrs- tote	Fundus Korpus	11,0 + 0,6 17,3 $\pm$ 3,0	-	
Lorenz et al. (1969)	7 ^{xx}	Karzinom (7)	Fundus Korpus Korpus Korpus Korpus Kardia Fundus	0,062 0,072 0,060 0,031 0,031 0,054 0,051	} xxx	
Lorenz et al. (1973)	1 ^{xx}	-	Fundus Korpus	13,6 + 5,6 17,0 $\pm$ 8,6		
Lorenz et al. (1974)	28 ^{xx}	verschiedene Abdominal- erkrankungen	Fundus Korpus	14,8 + 5,6 16,2 $\pm$ 8,0		

Tab. 29 : Histamingehalte der menschlichen Magenschleimhaut des Fundus- und Korpusbereichs: Ein Vergleich der Angaben verschiedener Autoren, die verschiedene Histaminbestimmungsmethoden anwandten.
^x Probennahme bei Verstorbenen, ^{xx} Probennahme intraoperativ,
^{xxx} Histamingehalt in $\mu\text{mole/g}$ Frischgewicht.

Gründe haben. Zum Teil wurden die Histaminbestimmungen bei Verstorbenen (Werle und Zeisberger, 1952, Lorenz et al., 1967), z.T. bei lebenden Personen intraoperativ gewonnen (Trach 1944, Smith, 1959, Murray und Whyllie, 1964, Lorenz et al., 1969, Lorenz et al., 1973 c, Lorenz et al., 1974). Zum Teil waren die Untersuchten Kranke (Trach, 1944, Smith 1959, Håkanson, 1969, Murray und Whyllie, 1964, Lorenz et al., 1969), zum anderen Teil Gesunde, die bei Verkehrsunfällen umgekommen waren (Lorenz et al., 1967). Teilweise wurde die gesamte Magenwand untersucht (Smith, 1959), teilweise nur die Mukosaschicht (Werle und Zeisberger, 1952, Smith, 1959, Murray und Whyllie, 1964, Lorenz et al., 1967, 1969, 1973 c, 1974). Die bei Lebenden gefundenen Histaminwerte in der menschlichen Magenkorpussschleimhaut wichen nicht wesentlich von den bei Verstorbenen ermittelten Werten ab und lagen zwischen 10,2 (Trach, 1944) und $17,0 \pm 3,0 \mu\text{g/g}$ Gewebe (Lorenz et al., 1967). Lediglich Smith (1959) und Werle und Zeisberger (1952) fanden Werte zwischen 27 und $38 \mu\text{g/g}$ Gewebe. Damit liegen fast alle Autoren niedriger mit ihren Histaminwerten als wir in dieser Arbeit. Ein Ischämieschaden der Schleimhaut mit Mastzelldegranulation ist nicht auszuschließen.

Außerdem konnten alle Untersucher ihren Ermittlungen nur kleine Fallzahlen zugrunde legen. Im Durchschnitt waren es etwa 11 Patienten pro Untersucherguppe (vgl. Tab. 29). In dieser Untersuchung wurden dagegen erstmals Histaminbestimmungen bei einer Gruppe von 104 Personen vorgenommen.

4.3. Bedeutung der Befunde über Änderungen der Histamin-
konzentration in menschlicher Korpusschleimhaut bei
chronischem Ulkus duodeni und nach selektiver, bilateraler
gastraler Vagotomie

Mit Ausnahme der Ratte, deren Histaminspeicher im Magen überwiegend aus enterochromaffinen Zellen bestehen (Håkanson, 1970), ließ sich der Histaminspiegel der Magenschleimhaut bei keiner Spezies durch irgendwelche Verfahren bisher signifikant verändern. Typische Histaminliberatoren, die das Amin aus Mastzellen freisetzen, wie Compound 48/80, waren bei Hunden (Lorenz et al., 1969), Katzen (Smith, 1953), Ratten (Feldberg und Talesnik, 1953) und Meerschweinchen (Johnson et al., 1966, Mongar und Schild, 1952) praktisch wirkungslos. Auch beim Menschen erbrachte die Inkubation von Magengewebe mit Compound 48/80 (Smith, 1959) oder mit Antigen nach Sensibilisierung (Räsänen, 1958) eine Degranulierung der Mastzellen in der lamina submucosa, aber nicht in der Mukosa selbst. Deshalb ist der verminderte Histaminspiegel der menschlichen Korpusschleimhaut bei Ulkus duodeni-Kranken außerordentlich bemerkenswert. Dieser Befund dürfte das gesamte Arbeitsgebiet erheblich stimulieren und zu vielen Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Histamingehaltes durch ulcerogene Substanzen führen.

Verschiedene Hypothesen bieten sich an, diesen Befund zu erklären. Der wahrscheinlichste ist eine erhöhte Histaminfreisetzung bei der Ulkus-duodeni-Krankheit. Hierfür sprechen zunächst allgemein die Befunde, daß ein akut verminderter Histaminspiegel im Gewebe meist mit einer in Körperflüssigkeiten nachweisbaren Histaminfreisetzung verbunden ist (Lorenz et al., 1974 a). Tatsächlich wurde in der Basalsekretion und nach Insulin-Stimulierung vermehrt Histamin im Magensaft des Menschen nachgewiesen (Lorenz et al., 1970 c). Allerdings muß

man den langen Zeitraum, der bei einer Ulkuskrankheit besteht, mitberücksichtigen. Veränderungen im Histaminstoffwechsel im Sinne einer verminderten Histaminbildung könnte ebenfalls die Befunde erklären, doch fehlt hierfür bis jetzt jeder Anhalt. Eine vermehrte Histaminfreisetzung aber könnte ein wesentlicher Faktor in der Hypersekretion und Hyperchlorhydrie bei Ulkus duodeni sein und damit zur Pathogenese dieser Krankheit entscheidend beitragen.

Mindestens ebenso interessant wie die Befunde über den Histamingehalt in der Magenkorpuschleimhaut beim Ulkus-duodeni-Patienten sind die nach selektiver-bilateraler-gastraler Vagotomie. Der Anstieg des Histaminspiegels um mehr als 60 % ist außerordentlich hoch. Entsprechend der Interpretation der erniedrigten Histaminwerte bei chronischem Ulkus duodeni müßte dieser Anstieg durch eine verminderte Freisetzung von Histamin nach Vagotomie zustandekommen. Dies würde für einen Einfluß der Vagotomie auf die Magenschleimhaut sprechen, der nicht allein durch direkten Einfluß auf die Parietalzelle, sondern auch durch eine Hemmung der Histaminfreisetzung zustande kommt. Da Histamin nicht nur auf die Säuresekretion, sondern auch auf die Mikrozirkulation wirkt, könnte dies erklären, warum der positive Effekt der Vagotomie bei der Heilung eines Ulkus duodeni nicht immer parallel zur Säurereduktion verläuft. Viele dieser Interpretationen sind gegenwärtig zweifellos spekulativ. Die Tatsache ist aber nicht zu leugnen, daß die Vagotomie einen biochemischen Parameter der Magenschleimhaut, nämlich den Histamingehalt, signifikant verändert. Damit ist sicherlich wieder einer der wenigen Schritte gemacht für eine pathobiochemische Untersuchung des Einflusses von Operationen am Magen.

5. Zusammenfassung

- (1) Histamin soll eine wesentliche Rolle im "Stimulus-secretion coupling" der Magensäuresekretion spielen. Zur Klärung der biochemischen und pathobiochemischen Funktion von Histamin in der Magenschleimhaut ist es notwendig, zunächst einmal den Normalgehalt an Histamin in der menschlichen Magenmukosa zu kennen. Bisher vorliegende Untersuchungsergebnisse aus der Literatur wurden alle durch Analyse von Leichenmägen oder von Resektaten bei Ulkus- oder Karzinomkranken mit langen Ischämiezeiten erhalten. Dagegen erlaubt die endoskopische Probennahme die Untersuchung frischen Gewebes bei Normalpersonen und Kranken jeden Alters.
- (2) Die Zuverlässigkeit der Histaminbestimmung in Biopsieproben ist jedoch bisher umstritten geblieben. Deshalb wurde bei 104 Personen ein Test für die Zuverlässigkeit der fluorometrischen Histaminbestimmung im Biopsiematerial menschlicher Magenkorpuschleimhaut entwickelt. Dieser Test war nicht nur innerhalb desselben Tages zuverlässig, sondern auch von Tag zu Tag über eine Zeit von wenigstens 1 Jahr. Damit war er geeignet für eine Bestimmung des Histamingehaltes der Magenschleimhaut vor und 1 Jahr nach Operationen am Magen. Diese Zuverlässigkeit konnte bisher für keines der gastrointestinalen Hormone oder Stimulantien nachgewiesen werden.
- (3) Der Histamingehalt in menschlicher Magenkorpuschleimhaut beträgt $42,6 \mu\text{g/g}$ Gewebe bei Kontrollpersonen und ist um 30 % signifikant niedriger bei Ulkus duodeni Patienten. Nachdem es bei allen Spezies mit Ausnahme der Ratte extrem schwierig ist, den Mukosahistamingehalt durch irgendeine

Behandlung zu verändern, erscheint die Abnahme des Histamingehaltes der Magenkorpussschleimhaut bei der Ulkus-duodeni-Krankheit sehr beachtlich. Die wahrscheinlichste Erklärung für diesen Befund ist eine erhöhte Histaminfreisetzung bei der Ulkus-duodeni-Krankheit. Histamin ist damit ein Faktor bei der Diskussion um die Entstehung ~~des~~ chronisches Ulkus duodeni beim Menschen geworden.

- (4) Bei Ulkus-duodeni-Patienten nach Vagotomie (selektiver-bilateraler-gastraler Vagotomie mit Pyloroplastik) liegt der Histamingehalt der Magenkorpussschleimhaut mit 30 % signifikant höher als bei Kontrollpersonen. Bei 7 Ulkus-duodeni-Patienten, die vor und 1 Jahr nach Vagotomie untersucht wurden, stieg der Histamingehalt um 60 % an. Diese Zunahme nach Vagotomie ist ebenso bemerkenswert wie die Abnahme des Histamingehaltes bei Ulkus-duodeni-Kranken. Sie kann möglicherweise durch eine Hemmung der Histaminfreisetzung aus der menschlichen Magenschleimhaut nach Vagotomie erklärt werden. Die Vagotomie beeinflusst die Säuresekretion beim Menschen vermutlich nicht nur durch direkten Einfluß auf die Parietalzellen, sondern auch durch eine Hemmung der Histaminfreisetzung.

Literaturverzeichnis

ADAM, H. M. ; HARDWICK, D. C. ; SPENCER, K. E. V. :

Method for determination of histamine in plasma

Brit. J. Pharmacol. 12, 397 - 405 (1957)

BAUER, H. ; ARNOLD, R. ; TRACK, N. S. ; CRENTZFELDT, W. ;
HOLLE, F. :

Einfluß der selektiv-proximalen Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik auf die basale und postprandiale Gastrin-Freisetzung bei Ulkus-duodeni-Patienten

Klin. Wschr. 53, 209 - 214 (1975)

BARTH, H. und TROIDL, H. :

Histamine and peptic ulcer disease: Histamine methyltransferase activity in human gastric mucosa and its relation to pentagastrin-stimulated acid secretion in man and dog

Symposium on: "Gastric and duodenal ulcer disease: Basic principles and clinics of treatment by drugs and operations", Marburg 22. 11. 1975

BERGMEYER, H. M. :

Methoden der enzymatischen Analyse

2. Aufl. Band I u. II, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1970

BECKER, H. D. ; BOERGER, H. ; SCHAFMAYER, A. ; PEIPER, H. J. :

Gastrin release, gastrin mucosal concentration and gastric secretion in duodenal ulcer patients

Congress Int. Soz. de Chir., Endinb. 13 - 18, Sept. 1975

BIGARD, M. A. :

Urgent fiberoscopy in upper gastro-intestinal haemorrhage

Urgent Endoscopy of Digestive and Abdominal Diseases.

Int. Symp. Prag/Karlsbad 1971, Seite 8 - 12, Karger, Basel (1972)

BLACK, J. W. ; DUNCAN, W. A. ; DURANT, C. J. ; GANELLIN, C. R. and PARSONS, M. E. :

Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors

Nature (London) 236, 385 - 390 (1972)

BLACK, J. W. ; DUNCAN, W. A. ; EMMETT, J. C. ; GANELLIN, C. R. ;

HESELBO, T. ; PARSONS, M. E. and WHYLLIE, J. H. :

Metiamide - an orally active histamine H_2 -receptor antagonist

Agents and Actions 3, 133 - 137 (1973)

BONFILS, S. ; BERNIER, J. J. ; MIGNON, M. ; HANTEFENILLE, P. ;

CORBIC, M. ; MARTEAN, J. :

Syndrome de Zollinger-Ellison traité médicalement par un inhibiteur des recepteurs H_2 à l'histamine

Nonv. Presse méd. 4, 2377 - 2381 (1975)

BÜTTNER, H.; HANSERT, E.; STAMM, D.:
Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Meßergebnissen, in:
Handbuch der enzymatischen Analyse (Ed. H.M. Bergmeyer:
Verlag Chemie 1970)

CARLINI, E.A. and GREEN, J.P.:
The measurement of histamine in brain and its distribution
Biochem. Pharmacol. 14, 1448 - 1449 (1964)

CODE, C.F. and VARCO :
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 44, 475 (1940)

CODE, C.F. and VARCO :
Amer.J. Physiol. 137, 225 (1942)

CODE, C.F.:
Histamine and gastric secretion.
Ciba foundation symposium on histamine,
S. 189 : I. und A. Churchill (1956)

CODE, C.F.:
Histamine and gastric secretion:
a later look 1955 - 1965
Fed.Proc. 25, 1311 (1966)

CONNOR, J.J.; ARDILL, J.; McFARLAND, R.J.:
Tissue gastrin in peptic ulceration
Gut, 16, 407 (1975)

COTTON, P.B.; ROSENBERG, M.T.; WALDRAM, R.P.L.;
AXON, A.T.R.:
Early endoscopy of oesophagus, stomach and duodenal bulb in
patients with haematemesis and melaena
Brit.med.J. 505 - 509, 2 June 1973

CRAWFORD, F.A.; HAMMON, J.W.:
The Stress Ulcer Syndrome
Amer.J.Surg. 121, 644 (1971)

DESMOND, A.M. and REYNOLDS, K.W.:
Erosive gastritis: its diagnosis, management and surgical treatment
Brit. J. Surg. 59, 5 - 13 (1972)

D'USA, T.P. and CODE, C.F.:
Stimulation of cyclic AMP formation in guinea pig gastric mucosa
by histamine and alpha-methylhistamine and the blockade by
metiamide in:
Intern-Symposium on histamine H₂-receptor antagonists, D.J. Wood
and M.A. Simkins (eds.)
Deltakos, London, p. 319 - 330 (1973)

DRAGSTEDT, L.R. and OWENS, F.M.Jr.:
Supradiaphragmatic section of the vagus nerves in the treatment of
duodenal ulcer
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53, 152 (1943)

ELLISON, E.H. and WILSON, O.:

The Zollinger-Ellison Syndrom: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases

Ann. Surg. 160, 512 - 530 (1964)

FEIFEL, G.; LORENZ, W.; HEIMANN, A.; WÖRSCHING, I.:

Bestimmung der basalen und maximal stimulierten Magensaftsekretion: Kritische Untersuchungen zur Durchführung, Auswertung und Beurteilung von Magensekretionstesten

Klin. Wschr. 50, 413 (1972)

FELDBERG, W. and TALESNIK, J.:

Reduction of tissue histamine by compound 48/80

J. Physiol. (London) 120, 550 - 568 (1953)

FIELDING, L.P.; CURWAIN, B.P.; RUSSELL, R.C.G. and

BLOOM, S.:

Evidence for separate actions of adrenergic/ β_2 stimulant and on Histamine- H_2 blocker on the oxyntic and gastrin cells.

Paper No. 14, Surg. Res. Soc. Meeting

5. + 6. July, 1974, New Castle, England

FORREST, J.A.H.; FINLAYSON, N.D.C.; SHEARMAN, D.J.C.:

Endoscopy in gastrointestinal bleeding

Lancet, 394 - 397, 17. Aug. 1974

FRAZER, A.C.:

Report on a study of the biological effects of silicones

(Antigram A and DC-703) and certain organo-silicon compounds.

Bull. Dow. Corning Center for Aid to Med. Res. 2, 15 (1960)

GOODMANN, A.A. and FREY, Ch.F.:

Massive upper gastrointestinal hemorrhage following surgical operations

Ann. Surg. 167, 180 - 184 (1968)

GROSSMAN, M.I. and KONTUREK, St.:

Inhibition of acid secretion in dog by metiamide a histamine acting on H_2 -receptor. In: Intern. symposium on histamine

H_2 -receptor antagonists. S.J. Wood and M.A. Simkins

(eds), Deltakes, London, S. 297 - 312 (1973)

GROSZ, C.R. and WU, K.T.:

Stress ulcers: A surgery of the experience in a large general hospital

Surgery 61, 853 - 857 (1967)

HAKANSON, R.; LILJA, B.; OWMAN, Ch.:
Cellular Lokalization of Histamine and Monoamines in the
gastric mucosa of man
Histochemie 18, 74 - 86 (1969)

HAKANSON, K.:
New aspects of the formation and function of histamine,
5-hydroxy tryptamine and dopamine in gastric mucosa
Acta physiol. scand., Suppl. 340, 1- 134 (1970)

HALM, F. and GIERTZ, H.:
Pharmakologische Aspekte der Allergie
Naunyn-Schmie deb. Arch. exp. Path. Pharm. 250, 105 - 111 (1965)

HARRIS, G.W.; JACOBSON, D.; KAHLSON, G.:
The occurrence of histamine in cerebral regions related to
the hypophysis
Ciba found. Coll. on Endocr 4, 186 (1952)

HEGARTY, M.M.; GRIME, R.T.; SCHOFIELD, P.F.:
The management of upper gastro-intestinal tract bleeding
Brit. J. Surg. 60, 275 - 279 (1973)

HEINKEL, K.; TOMAT, E.; HENNING, N.:
Meßergebnisse über die Dicke der Magenfundusschleimhaut
im bioptischen Material
Klin. Wschr. 38, 1032 - 1037 (1960)

HIMAL, H.S.; WATSON, W.W.; JONES, C.W.; MacLEAN, L.D.:
The management of bleeding acute gastric erosions: the role of
gastric hypothermia
Brit. J. Surg. 62, 221 - 223 (1975)

HIRSCHOWITZ, B.J.; CURTISS, L.E.; PETERS, C.W.;
POLLARD, H.M.:
Demonstration of a new gastroscope "the fiberscope"
Gastroenterology 35, 50 - 53 (1958)

HÖLLERL, G. und H.J. PREXL:
Die Gastroskopie als Routineuntersuchung des kranken Magens
Wien-Klin. Wschr. 87, 544 - 547 (1975)

HOLLANDER, F.:
The insulintest for the presence of intact nerve fibres after
vagal operations for peptic ulcer
Gastroenterology 7, 607 (1946)

HOON, J.R.:
Gastrocamera endoscopy of stomads bleeding. Urgent Endoscopy
of Digestive and Abdominal Diseases
Int. Symp. Prag/Karlsbad 1971
Seiten 76 - 79, Karger, Basel (1972)

JENNY, M.; TRÄBERT, E.; BIRCHER, J. und AKOVBIANTZ, A.:
Das akute postoperative gastroduodenale Stressulcus
Schweiz. med. Wschr. 98, 1507 - 1512 (1968)

JOHANSON, A. und SIKJAER, B.:
Gastroscopic biopsy: reliability of histological diagnosis with
special reference to the single biopsy
Scand. J. Gastroent. 10, 453 - 458 (1975)

JOHNSON, H. L.; BEAVEN, M. A.; ERJAVEC, F.; BRODIE, B. B.:
Selective labeling and release of nonmastcell histamine
Life Science 5, 115 - 123 (1966)

JOHNSON, L. R.:
Control of gastric secretion: no room for histamine ?
Gastroenterology 61, 106 - 108 (1971)

KAHLSON, G.; ROSENGREN, E.; SVAHN, D. THUNBERG, R.:
Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa
as related to acid secretion
J. Physiol. 174, 400 - 416 (1964)

KAPP, F. und BUESS, H. J.:
Oesophaguswandsklerosierung als Therapie blutender Oesophagus-
varizen bei inoperablen Patienten
DMW 98, 2465 - 2469 (1973)

KATZ, D. und SIEGEL, H. J.:
Progr. Gastroent. 1, 67 (1968)

KAWAI, K.; SHIMAMOTO, K.; MISAKI, F.; MURAKAMI, K.;
MASUDA, M.:
Erosions of gastric mucosa - pathogenesis, incidence and
classification of the erosive gastritis
Endoscopy 2, 168 - 174 (1970)

KOBAYASHI, S. und KASUGAI, T.:
Endoscopic and biopsy criteria for the diagnosis of esophagitis
with a fiberoptic esophagoscope
Amer. J. Dig. Dis. 19, 345 - 352 (1974)

KONTUREK, St. J.; DEMITRESCU, T.; RADECKI, T. and
DEMBIUSKI, A.:
Effect of metiamide, a histamine H₂ - receptor antagonist on gastric
and pancreatic secretion and peptic ulcers induced by histamine
and pentagastrin in cats
Int. Symp. on Histamine H₂-Receptor Antagonists
London 1 - 2 Oct. 1973

LEVINE, R. J. and SENAY, E. C.:
Histamine in the pathogenesis of stress ulcer in rat
Amer. J. Physiol. 214, 892 (1968)

LORENZ, W.; PFLEGER, K. und WERLE, E.:
Über das Vorkommen von Histamin und Histamindecarboxylase
im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung durch
antithyreoidale Substanzen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 257, 38 (1967)

LORENZ, W. und PFLEGER, K.:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen
Klin. Wschr. 46, 57 - 71 (1968)

LORENZ, W.; SCHAUER, A.; HEITLAND, St.; MATEJKA, E.;
WERLE, E.:
Biochemische und histochemische Untersuchungen zur Lokalisation
von Histamin im Verdauungstrakt
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 264, 274 - 275 (1969)

LORENZ, W. und FEIFEL, G.:
Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulcus
DMW 95, 1848 - 1850 (1970)

LORENZ, W.; FEIFEL, G.; SCHMAL, A.; HUTZEL, M. und
WERLE, E.:
Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung und Blutdrucksenkung
durch Histalog (Betazol^R): Histaminliberierung und Potenzierung
der Wirkung von Kininen und Serotonin
Klin. Wschr. 48, 314 - 315 (1970)

LORENZ, W.; BARTH, H. und WERLE, E.:
Histamine and histamine-methyltransferase in the gastric mucosa
of man, pig, dog and cow.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 267, 421 - 432 (1970 a)

LORENZ, W.; BENESCH, L.; BARTH, H.; MATEJKA, E.;
MEYER, R.; KUSCHE, J.; HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Fluorometric assay of histamine in tissue and body fluids:
Choice of the purification procedure and identification in
the nanogram range.
Z. Anal. Chem. 252, 94 - 98 (1970 b)

LORENZ, W.; DOENICKE, A.; FEIFEL, G.; MESSMER, K.;
MEYER, R.; BENESCH, L.; BARTH, A.; KUSCHE, J.; HUTZEL, M.;
WERLE, E.:
Histamine release in man by propanidid (Epontol^R), Gelatine
(Haemaccel^R), histolog, pentagastrin and insulin
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 266, 396 (1970 c)

LORENZ, W.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; REIMANN, H. J.;
SCHMAL, A.; MATEJKA, E.; MATHIAS, Ch., HUTZEL, M.;
WERLE, E.:
Histamine in the Pig. Determination, Distribution, Release and
Pharmacological Actions
Europ. J. of Pharmacol. 14, 155 (1971)

LORENZ, W.; REIMANN, H.J.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; MEYER, R.; DOENICKE, A.; und HUTZEL, M.:
A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.
Hoppe-Seyler's Zschr. f. Physiol. Chemie 353, 911-920 (1972)

LORENZ, W.; DOENICKE, A.; MEYER, R.; REIMANN, H.J.; KUSCHE, J.; BARTH, H.; GEESING, H.; HUTZEL, M. and WEISSENBACHER, B.:
Histamine release in man by propanidid and thiopentone: pharmacological effects and clinical consequences
Brit. J. Anaesthesia 44, 355 - 369 (1972 a)

LORENZ, W.; HUHND, A.; KUSCHE, J.; BARTH, H.; HAUBENSACK, G.; HUTZEL, M.; SCHMAL, A.; GERANT, M.; WÄCHTER, A.; MATEJKA, E.; HAHN, H. und WERLE, E.:
Histamine and salivary excretion
In: Cz. Maslinski, Histamine
Dowden, Hutchinson u. Ross, Strondsburg, Pennsylvania, p. 187 - 200 (1973)

LORENZ, W.; BOECKL, O.; STRACK, E.; HELL, E.; ZIMMERMANN, G.; REIMANN, H.J.; TAUBER, R.; and B. SCHEFFER:
Significance and causes of histamine release during orthotopic homologous liver transplantation in the pig
Agents and Actions 3, 2 - 11 (1973 a)

LORENZ, W.; HELL, E.; BOECKL, O.; REIMANN, H.J.; ZIMMERMANN, G.; SEIDEL, W.; LASZCZ, M. and UHLIG, R.:
Histamine release during orthotopic homologous liver transplantation in pigs
Europ. Surg. Res. 5, 11 - 20 (1973 b)

LORENZ, W.; MATEJKA, E.; SCHMAL, A.; SEIDEL, W.; REIMANN, H.J.; UHLIG, R. and MANN, G.:
A phylogenetic study on the occurrence and distribution of histamine in the gastro-intestinal tract and other tissues of man and various animals
Comp. gen. Pharmac. 4, 229 - 250 (1973 c)

LORENZ, W.; SEIDEL, W.; DOENICKE, A.; TAUBER, R.; REIMANN, H.J.; UHLIG, R.; MANN, G.; DORMANN, P.; SCHMAL, A.; HÄFNER, G. und HAMELMANN, H.:
Elevated plasma histamine concentrations in surgery: causes and clinical significance
Klin. Wschr. 52, 419 - 429 (1974)

LORENZ, W. ; THERMANN, M. ; MESSMER, K. ; SCHMAL, A. ;
DORMANN, P. ; KUSCHE, J. ; BARTH, H. ; TAUBER, R. ;
HUTZEL, M. ; MANN, G. ; UHLIG, R. :

Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole
blood of several circulatory regions: a method for studying
kinetics of histamine release in the whole animal
Agents and Actions 5, 336 - 356 (1974 a)

LORENZ, W. ; BARTH, H. ; KARGES, H.E. ; SCHMAL, A. ;
DORMANN, P. ; NIEMEYER, I. :

Problems in the assay of histamine release by gelatin :
o-phthaldialdehyde-induced fluorescence, inhibition of histamine
methyltransferase and H_1 -receptor antagonism by Haemaccel
Agents and Actions 4, 324 - 335 (1974 b)

LORENZ, W. ; BARTH, H. ; THERMANN, M. ; SCHMAL, A. ;
DORMANN, P. and NIEMEYER, J. :

Fluorometric histamine determination in canine plasma at
normal conditions, following application of exogenous histamine
and during histamine release by Haemaccel^R
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 355, 1097 - 1111 (1974 c)

LORENZ, W. ; BARTH, H. ; KUSCHE, J. ; TROIDL, H. ; ROHDE, H. ;
SCHMAL, A. ; STENNER, W. ; NUSIME, H. ; HÄFNER, G. ;
GLASS, R. ; FRIEDRICH, A. :

A critical view concerning metabolism and physiological function
of histamine in the gastric mucosa
Symposium on Gastrointestinal Hormones
Kraka , 1974

LORENZ, W. ; TROIDL, H. ; BARTH, H. ; ROHDE, H. ;
SCHULZ, S. ; BECKER, H. ; DORMANN, P. ; SCHMAL, A. ;
KUSCHE, J. and MEYER, R. :

Stimulus-Secretion coupling in the stomach: role of histamine

MERKEL, A. :

Klinische Wochenschrift 378 (1942)

MITCHELL, R.G. and CODE, C.F. :

Urinary excretion of histamine after administration of cortisone.
J. clin. Endocr. 14, 707 (1959)

MONGAR, J. L. and SCHILD, H. O. :

A comparison of the effects of anaphylactic shock and of
chemical histamine releasers.
Physiol. 118, 461 - 478 (1952)

MÜLLER, E. ; SALLER, R. und KREMER, K. :

Das akute gastro-duodenale Stress-Ulkus in der Chirurgie
DMW 92, 516 - 522 (1967)

Multicentre study : The effect of vagotomy on gastric secretion elicited by pentagastrin in man.
Lancet II, 534 (1967)

Multicentre trial: Treatment of duodenal ulcer by metiamide
Lancet, 779 - 781 , 25. Oct. 1975

MURRAY, J. G. and WHYLLIE, J. H. :
Distribution of histamine, 5-hydroxytryptamine, and other pharmacologically active substances in the human stomach.
Gut 5, 530 - 535 (1964)

NAKAJIMA, S. ; HIRSCHOWITZ, B. I. and SACHS, G. :
Studies on adenylyl cyclase in Necturus gastric mucosa
Arch. Biochem. Biophys. 143, 123 - 126 (1971)

OTTENJANN, R. :
Oesophagoskopie. In : Gastroenterologische Endoskopie,
Biopsie und Zytologie
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 1 - 5 (1970)

OTTENJANN, R. ; LUX, G. ; ELSTER, K. ; BARTELHEIMER, W. ;
JAKOB, G. :
Gastrointestinale Makropartikelbiopsie
DMW 99, 1389 - 1391 (1974)

PALECKOVA, M. ; NEDBAL, J. ; MARATKA, Z. :
Experience with endoscopic examination in 250 cases of upper gastrointestinal haemorrhage in: Urgent Endoscopy of Dig. and
Abd. Dis. Int. Symp. Prag/Karlsbad 1971
pp. 52 - 55 (Karger, Basel 1972)

PALMER, E. D. ; BOYCE, H. W. :
Manual of Gastrointestinal Endoscopy
Williams and Wilkins, Baltimore (USA) 1964

PALMER, E. D. :
Upper gastrointestinal hemorrhage
Ch. C. Thomas Publishers, Springfield, Illinois (1970)

PAUL, F. ; SEIFERT, E. ; BÄR, U. ; OTTO, P. :
Notfall-Endoskopie bei der akuten Blutung aus dem oberen
Gastrointestinaltrakt
DMW 96, 1624 - 1628 (1971)

PATON, W. D. M. :
The mechanism of histamine release
In : Ciba found. symp. on histamine p. 59 - 73 (1956)

PESKAR, B. M. and PESKAR, B. A. :
Metabolism of prostaglandin E_2 in human gastric mucosa
6th Int. Congr. Pharmacology, Helsinki, 20. - 25. Juli 1975

POPIELSKI, I :

Beta-imidazolyläthylamin und die Organextrakte. 1. Beta-imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrösen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 178, 214 - 236 (1921)

PRUITT, B.A. ; FOLEY, F.D. ; MONCRIEF, J.A. :

Curling's ulcer: a clinical-pathology study of 232 cases
Ann. Surg. 172, 523 - 536 (1970)

RÄSÄNEN, T. :

Tissue eosinophils and mast cells in the human stomach wall in normal and pathological conditions.
Acta microbiol et pathol. scand. Suppl. (1958)

RÄSÄNEN, T. :

Mucosal mast cells of rat stomach : influence of ACTH, cortisone and growth hormone.
Gastroenterology 38, 70 (1960)

RÄSÄNEN, T. :

The role of adrenals on the mucosal mast cells of the gastrointestinal wall of rat
Acta physiol. scand. 52, 162 (1961)

RÄSÄNEN, T. :

Effects of dexamethasone, prednisolone and cortisol on the mast cells and tissue eosinophiles in rat gastric mucosa
Acta endocr (KbH.) 41, 432 (1962)

REIMANN, H. J. und Fischer, M. :

The role of histamine in the pathogenesis of stress-ulcer: speculations about a new drug in treatment of this disease
Symposium on: gastric and duodenal ulcer disease:
Basic principles and clinics of treatment by drugs and operations,
Marburg 22. 11. 1975

RICHTERICH, R. :

Klinische Chemie, Theorie und Praxis
2. Aufl., Akademische Verlagsanstalt, Frankfurt a.M. (1968)

ROHDE, H. ; TROIDL, H. ; FISCHER, M. und LORENZ, W. :
Ergebnisse der notfallendoskopischen Untersuchungen bei 149 Kranken einer Chirurgischen Klinik und ihr Einfluß auf die Letalität dieser Kranken

Vortrag auf dem 2. Europ. Kongr. für Endoskopie, Konstanz, 16. - 19. April 1975

ROHDE, H. ; LORENZ, W. ; TROIDL, H. ; HÄFNER, G. ;

REIMANN, H. J. und SCHMAL, A. :

Histamingehalt in der menschlichen Magenschleimhaut:
Zuverlässigkeit seiner Bestimmung in endoskopisch gewonnenen Biopsieproben
(in Vorbereitung 1976)

ROTHSCHILD, A.M.:

Histamine release by basic compounds, in:
Handbook exp. Pharmac., Vol. 18/1, p. 386
Springer, Heidelberg, Berlin, New York 1966

SACHS, L.:

Angewandte Statistik
Planung und Auswertung, Methoden und Modelle
4. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

SALTER, R.H.:

Common gastroenterological problems: sliding hiatus hernia
The Practitioner 214, 264 - 267 (1975)

SEIDEL, W.; LORENZ, W.; DOENICKE, A; MANN, G.; UHLIG, R.;
und ROHDE, H.:

Histaminfreisetzung beim Menschen und Streßulcus - Pathogenese
Zschr. Gastroent. 11, 297 - 300 (1973)

SEIDEL, W.; TROIDL, H.; LORENZ, W.; ROHDE, H.; RICHTER, H.;
DREWS, H.; HAMELMANN, H.:

Eine prospektive, kontrollierte Studie zur selektiven Vagotomie
beim chronischen Duodenalulkus: Frühergebnisse mit einer
standardisierten Operationsauswahl und Operationstechnik
Klin. Wschr. 51, 477 - 486 (1973 a)

SELYE, H.:

The Mast Cells
Butterworths, London (1965)

SMITH, A.N.:

Release of histamine by the histamine liberator
compound 48/80 in cats.
J. Physiol. 121, 517 (1953)

SMITH, A.N.:

Distribution and release of histamine in human gastric tissue
Clinical Science 18, 32 - 41 (1959)

SMITH, A.N.:

Histamine and gastric secretion
J. Roy. Coll. Surg. Edinb. 6, 276 - 292 (1961)

SNEDECOR, G.W. and W.G. COCHRAN:

Statistical methods, 6th ed. (The Iowa State University
Press, Ames, Iowa 1967)

SUZUKI, Sch.; YAMADA, K.; YAMASHITA, K.; ENDO, M.;
TAKEMOTO, T.:

Gastroscopic Dynamics of gastric mucosa in relation to
intragastric pressure
Endoscopy 4, 21 - 28 (1972)

SCHAYER, R.W.:

Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals.

J. biol. Chem. 203, 787 (1953)

SCHAYER, R.W.:

Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro

Amer.J. Physiol. 187, 63 (1956)

SCHAYER, R.W.:

Histamine metabolism in the mammalian organism.

Int. Symp. on Mechanism of Hypersensitivity (Boston 1959)

SCHAYER, R.W.:

Significance of induced synthesis of histamine in physiology and pathology

Chemotherapie 3, 128 - 136 (1961)

SCHAYER, R.W.:

Enzymatic formation of histamine from histidine

Handbuch Rocha e Silva, Springer : Heidelber, Berlin, New York : 35, 991 (1966)

SCHWARTZ, J.C.; COHEN, Y; VALETTE, G.:

Histidine decarboxylase gastrique et ulcères experimentaux chez le rat.

Biochem. Pharmacol. 15, 2122 (1966)

STADELMANN, O. und MIEDERER, S.E.:

Diagnostische Maßnahmen bei der akuten gastrointestinalen Blutung

DMW 96, 873 - 875 (1971)

STADELMANN, O. und MIEDERER, S.E.:

Die umschriebene Schleimhautveränderung des Magens - ein differentialdiagnostisches und klinisches Problem

Schweiz. Rundschau Med. 60, 1358 - 1364 (1971 a)

STOPIK, D.; BEGER, H.G.; BITTNER, R.:

Über den Einfluß der Leber auf die prä- und post-hepatischen Konzentrationen des Plasmahistamins beim Menschen

Klin. Wschr. 52, 696 (1974)

TELFORD, J.M. and WEST, G.B.:

Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxy-tryptamine in the rat

Brit.J. Pharmacol. 16, 360 (1961)

THJODLEIFSSON, B. and WORMSLEY, K.G.:

Aspects of the effect of metiamide on pentagastrin-stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man

GUT, 16, 501 - 508 (1975)

TRACH, B.; CODE, Ch.F.; WANGENSTEEN, O.H.:

Histamine in human gastric mucosa

Amer. J. Physiol. 141, 72 - 78 (1944)

TROIDL, H.; LORENZ, W.; BARTH, H.; ROHDE, H.; FEIFEL, G.; SCHMAL, A.; GOECKE, K.; REIMANN, H.J.; HUHND, A. und SEIDEL, W.:

Augmentation of pentagastrin - stimulated gastric secretion in the Heidenhain pouch dog by amodiaquine: Inhibition of histamine methyltransferase in vivo?

Agents and Actions 3, 157 (1973)

TROIDL, H. und ROHDE, H.:

Histamine and peptic ulcer disease: Mucosal histamine concentrations in duodenal ulcer patients and following selective-gastric vagotomy

Symposium on ¹⁴C Gastric and duodenal ulcer disease: Basic principles and clinics of treatment by drugs and operations
Marburg 22.11.1975

VANCE, J.W.; BRAGG, S.C.:

Insulin release in response to microvasoactive substances

Diabetes 18, Suppl 1, 326 (1969)

VIRCHOW, R.:

Einfaches chronisches Magengeschwür

Virchows Arch. path. Anat. 5, 361 (1853)

WATON, N.G.:

Histamine and the parietal cell

Amer. J. dig. Dis. 16, 921 - 938 (1971)

WERLE, E. und ZEISBERGER, H.:

Über das Histamin der Magenschleimhaut

Klin. Wschr. 30, 45 - 46 (1952)

WERLE, E. und LORENZ, W.:

Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe

Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chemie 338, 251 - 259 (1964)

ZOLLINGER, R.M. and F.H. ELLISON:

Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.

Ann. Surg. 142, 709 (1955)

Lebenslauf

Am 11. 12. 1937 kam ich in Dramburg/Pommern als zweites Kind des Doktor jur. Wilhelm Rohde und seiner Frau Rena, geborene von Oertzen zur Welt.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kollmar/Elsaß und Jugenheim an der Bergstraße trat ich 1949 in das Realgymnasium in Heppenheim an der Bergstraße ein. Nachdem wir 1953 nach Darmstadt verzogen waren, besuchte ich das dortige Georg-Büchner-Gymnasium bis zum Abitur, das ich im April 1960 an dieser Schule bestand.

Zum Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau. Dort bestand ich das Vorphysikum und Physikum und schloß in den beiden klinischen Semestern den experimentellen Teil meiner Promotionsarbeit mit dem Thema "Immunoелеktrophoretische Untersuchungen am Mekonium" ab.

Vom 8. - 11. Semester studierte ich in Frankfurt am Main und bestand dort das medizinische Staatsexamen im Juli 1966. Meine 2-jährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich am Hôpital de la Gruyère in der französischen Schweiz, an der Chirurgischen Privatklinik Dr. med. Schreiber in München, an der II. Universitätsfrauenklinik München und an der I. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses.

Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 28. Oktober 1968.

Vom 1. Januar 1969 bis 31. Oktober 1969 war ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen-Universitäts-Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. F. Holle) in München tätig. Ich war dort sowohl in der Ambulanz als auch auf der abdominal-chirurgischen Station.

Vom 1. November 1969 an war ich für 4 Wochen als Gastarzt an der Chirurgischen-Universitätsklinik Basel bei Herrn Professor M. Allgöwer, wo ich abdominal- und traumatologische Operationen assistierte.

Am 1.1.1970 trat ich als wissenschaftlicher Assistent in die Chirurgische Universitätsklinik Marburg ein. Zunächst war ich in der Poliklinik, 1971 Stationsarzt einer abdominalchirurgischen Station, 1972 in gleicher Funktion in der Wachstation und Traumatologie und 1973 Stationsarzt der Kinderstation. Im gleichen Jahr arbeitete ich 4 Monate in der Urologischen-Klinik bei Herrn Professor Rodeck. 1974 war ich Stationsarzt an der abdominal- und thoraxchirurgischen Station und seit Januar 1975 in der Poliklinik.

Die Anerkennung zum Facharzt für Chirurgie erhielt ich am 27.12.1974.

Seit 1970 besteht meine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans Troidl und Herrn Professor Dr. Wilfried Lorenz, der seit 1970 Leiter der Abteilung für Experimentelle Chirurgie und pathologische Biochemie an unserer Klinik ist. Auf klinischem Sektor haben wir in gemeinsamer Arbeit 3 prospektive Studien zur sogenannten individuellen Ulkuschirurgie beim chronischen Ulkus duodeni-Patienten durchgeführt. An dem Aufbau des Magensekretionslabors, der Endoskopie und der "follow-up-clinic" habe ich mich aktiv beteiligt. Innerhalb des Teams war es unter anderem meine Aufgabe, die Organisation und Dokumentation der regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen operierter Ulkuskranker zu organisieren.

Auf patho-biochemischem Sektor arbeitete ich seit 1970
zusammen mit Herrn Troidl unter Leitung von Herrn Professor
Lorenz an Fragen, die der physiologischen und pathophysiologischen
Bedeutung des Histamins im Rahmen der Ulkuskrankheit gelten.

Am 4. 4. 1964 heiratete ich Gudrun von Kritter. Wir haben
2 Töchter und 2 Söhne.

